

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ENBREL 25 mg prášek pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 25 mg etanerceptu.

Etanercept je fúzní protein lidského receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovárií čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek je bílý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

Enbrel 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.

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

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

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

#### Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (positivní 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 entesitidou 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

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Enbrel 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 (AS)*

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

#### *Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

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

### Ložisková psoriáza

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

### Ložisková psoriáza u dětí

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Přípravek Enbrel je k dispozici v silách 10, 25 a 50 mg.

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

Doporučenou dávku představuje 25 mg přípravku Enbrel podaného 2x týdně. Alternativně 50 mg podaných jednou týdně bylo stanoveno jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

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

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně, nebo 50 mg podaných jednou týdně.

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

#### *Ložisková psoriáza*

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Enbrel má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračování v terapii po 24 týdnech (viz bod 5.1). U pacientů, kteří nevykazují odpověď po 12 týdnech, má být léčení ukončeno. Je-li indikována opakovaná léčba, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2x 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 podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

#### *Pediatrická populace*

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

Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka přípravku 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 ve věku do 2 let v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

#### *Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)*

Doporučená dávka přípravku 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, by měla být terapie ukončena.

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Enbrel, 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 ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

### Způsob podání

Přípravek Enbrel je podáván subkutánní injekcí. Enbrel prášek pro přípravu injekčního roztoku musí být před použitím rekonstituován v 1 ml rozpouštědla (viz bod 6.6).

Úplný návod na přípravu a podání rekonstituovaného přípravku Enbrel je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

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 Enbrel nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace obchodní název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Infekce

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

Při používání přípravku Enbrel 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 Enbrel rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, má být přípravek Enbrel vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Enbrel pacientům, kteří mají v anamnéze opakovanou nebo chronickou infekci nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispozici k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

##### Tuberkulóza

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

Před zahájením léčení musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy, tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

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

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Enbrel 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 léčení souběžně antagonisty TNF včetně přípravku Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

### Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Enbrel má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

### Současná léčba s anakinrou

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

### Současná léčba s abataceptem

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

### Alergické reakce

Běžně byly pozorovány alergické reakce spojené s podáváním přípravku Enbrel. Při používání přípravku Enbrel alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Enbrel má být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

### Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF, včetně přípravku Enbrel, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem Enbrel 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 Enbrel a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel u pacientů se sníženou imunitou nebyla hodnocena.

### Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

#### *Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)*

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

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno více případů lymfomů než u kontrolních pacientů. Jejich výskyt však byl vzácný a období sledování pacientů léčených placebem bylo kratší než u pacientů, léčených antagonisty TNF.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených antagonisty TNF hlášeny případy leukémie. Zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie je u pacientů s revmatoidní artritidou při dlouhotrvajícím průběhu a vysoké aktivitě zánětlivého onemocnění předpokládané, což komplikuje odhad rizika.

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící úmrtím, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie ≤ 18 let), včetně přípravku Enbrel. 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 přípravku Enbrel, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

#### Očkování

Současně s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii na dospělých pacientech s psoriatickou artritidou 184 pacientů dostalo ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali Enbrel, 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 Enbrel. Klinický význam tohoto jevu není známý.

#### Tvorba autoantiláték

Léčení přípravkem Enbrel může vést k tvorbě autoantiláték (viz bod 4.8).

#### Hematologické reakce

U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anemie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Enbrel, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Enbrel a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení, bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být Enbrel vysazen.

## Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku Enbrel byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný Enbrel nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále probíhají. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku Enbrel v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla stanovena. Použití přípravku Enbrel při terapii psoriázy v kombinaci s jinými způsoby celkové léčby nebo s fototerapií nebylo studováno.

## Renální a jaterní nedostatečnost

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5. 2.) není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo hepatální nedostatečností. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

## Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Enbrel u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravky Enbrel. 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 přípravku Enbrel při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

## Alkoholická hepatitida

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

## Wegenerova granulomatóza

Placebem kontrolovaná studie, v níž bylo 89 dospělých pacientů léčeno přípravkem Enbrel a standardní terapií (zahrnující cyklofosamid nebo methotrexát a glukokortikoidy) v průměru po dobu 25 měsíců, neprokázala účinnost přípravku Enbrel při léčení Wegenerovy granulomatózy. U pacientů



léčených přípravkem Enbrel byl signifikantně vyšší výskyt různých typů malignit (jiných než kožních) než v kontrolní skupině. Enbrel se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy.

#### Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší osoby*

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

##### *Pediatrická populace*

##### Očkování

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Současná léčba s anakinrou

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

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

#### Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a přípravku Enbrel 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 Enbrel, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 3 týdny po ukončení léčby přípravkem Enbrel.

##### 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 jedné 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 lékům (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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel. 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 Enbrel 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 fertilitu a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn 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 přípravkem Enbrel byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek Enbrel, 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 přípravkem Enbrel. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi.

U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií 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 ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce 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			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
(zahrnující cysty a polypy)						
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)*
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoantilátok*	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 demyelinizační stavy, 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), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
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, 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 4114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem Enbrel přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel bylo ve dvojité 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku Enbrel s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie 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 Enbrel může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsi.

V souvislosti s podáváním přípravku Enbrel byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (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 přípravkem Enbrel 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-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 léčených dospělých pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprotiátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem Enbrel ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem Enbrel počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem Enbrel 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 anemie*

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, 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 přípravkem Enbrel a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem Enbrel, 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 pediatrické 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 přípravkem Enbrel (část I otevřené fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12 měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 u dětí 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 přípravku Enbrel 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku Enbrel.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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. Volné 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 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 anebo 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 indukované 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 dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

#### *Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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). Přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: Enbrel 62 % a 59 %, placebo 23 % a 11 % po 3 a 6 měsících; ACR 50: Enbrel 41 % a 40 %, placebo 8 % a 5 % po 3 a 6 měsících;  $p < 0,01$  Enbrel vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ACR 20 a ACR 50).

Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem Enbrel 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 spjitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem

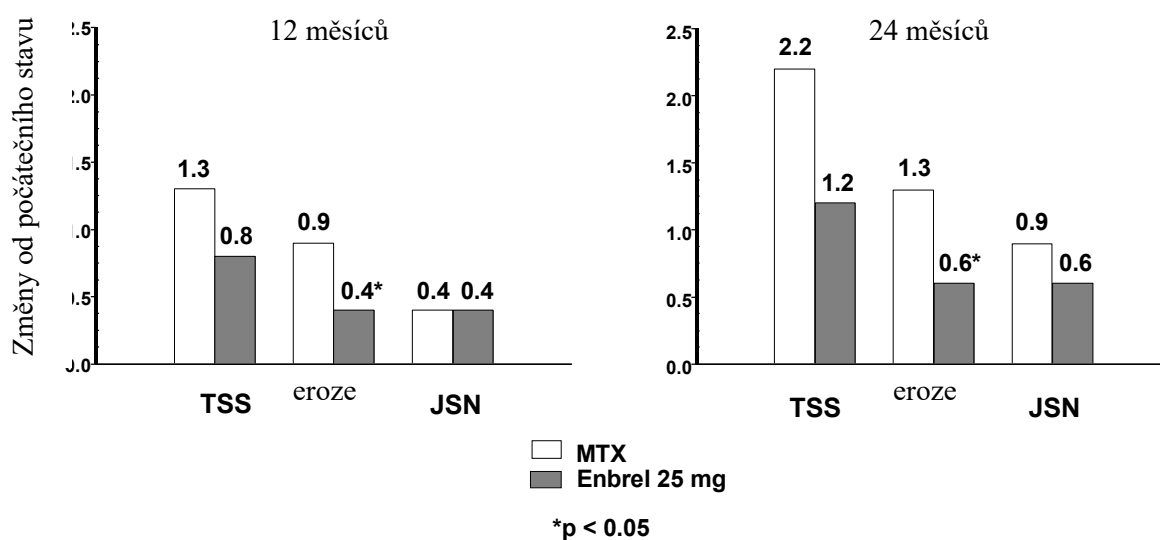
Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

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

Účinnost přípravku Enbrel byla porovnáвана 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. Enbrel byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2x 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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. Enbrel v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících Enbrel v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem Enbrel v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

### RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ PŘÍPRAVKU ENBREL vs. METHOTREXÁT 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 porovnáвана klinická účinnost, bezpečnost a radiografický vývoj u pacientů léčených buď samotným přípravkem Enbrel (2x týdně 25 mg), nebo samotným methotrexátem (7,5 – 20 mg za týden, střední dávka 20 mg) nebo kombinací Enbrel a methotrexát.

Pacienti léčení kombinací Enbrel 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 přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

**VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET**

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexát (n = 231)
<b>Odpovědi ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>DAS</b>			
Základní skóre <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remise <sup>c</sup>	14%	18%	37%†,ϕ
<b>HAQ</b>			
Základní	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.

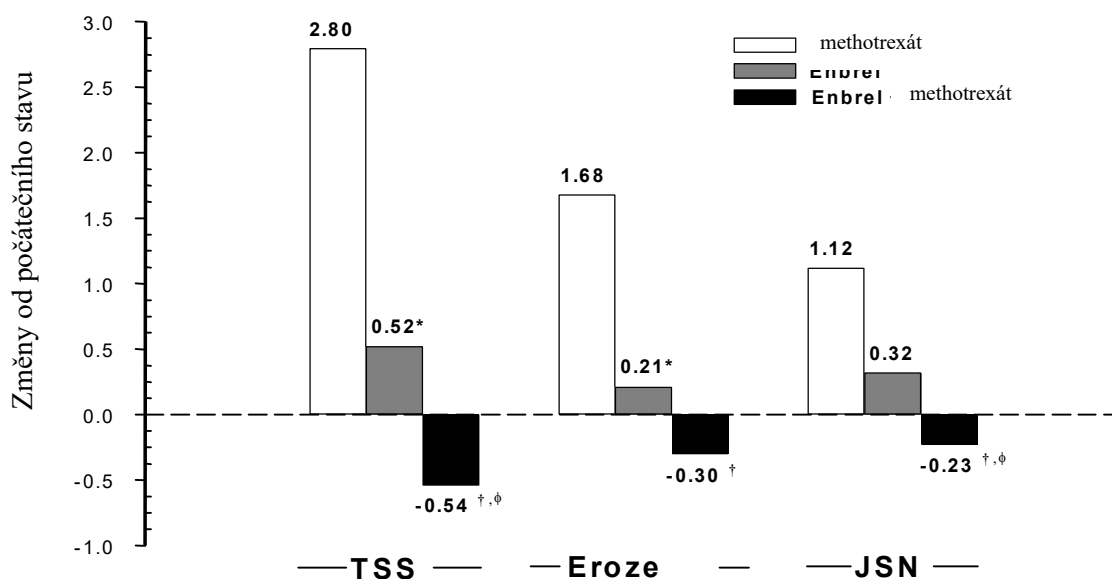
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

c: Remise je definována jako DAS <1,6

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

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

## RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET (12 MĚSÍČNÍ VÝSLEDKY)



Párové porovnání p-hodnot: \* =  $p < 0,05$  k porovnání Enbrel vs. methotrexát, † =  $p < 0,05$  k porovnání Enbrel + methotrexát vs. methotrexát a  $\phi$  =  $p < 0,05$  k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel.

Signifikantní výhody pro přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresse (změna TSS " $\leq 0,5$ ") v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem Enbrel a samotným methotrexátem (62%, 50% a 36%,  $p < 0,05$ ). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ( $p < 0,05$ ). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčeni ve studii, byly podíly pacientů bez progresse v jednotlivých skupinách 78%, 70% a 61%.

Bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku Enbrel (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 přípravku Enbrel jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg přípravku Enbrel 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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  $\leq 25$  mg/týden. Dávky 25 mg přípravku Enbrel (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	Enbrel <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>

a: 25 mg přípravku Enbrel 2x týdně s.c.

b:  $p < 0,001$ , Enbrel versus placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel versus placebo

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Enbrel, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsících léčeni. Enbrel byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ( $p < 0,001$ ) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem Enbrel a na společné podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS  $\leq 0,5$ ), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73% vs. 47%,  $p \leq 0,001$ ). Účinek přípravku Enbrel na radiografickou progresi přetrvával u pacientů, kteří pokračovali v léčbě během druhého roku. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

## STŘEDNÍ HODNOTA (SE) ROČNÍ ZMĚNY VÝCHOZÍCH HODNOT V CELKOVÉM SHARPOVĚ SKÓRE

Doba	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 měsíců	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) <sup>a</sup>

SE = standardní chyba

a. p = 0,0001.

Léčení přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel u pacientů s chorobou podobnou ankylozující spondylitidě a s mutilující artritidou doprovázející psoriatické artropatie.

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 přípravku Enbrel u ankylozující spondylitidy byla hodnocena ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku Enbrel 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů s ankylozující spondylitidou, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem Enbrel. 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 ankylózou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg přípravku Enbrel (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 přípravkem Enbrel 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		
	Procento pacientů	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
Odpověď ankylozující spondylitidy		
ASAS 20		
2 týdny	22	46 <sup>a</sup>
3 měsíce	27	60 <sup>a</sup>
6 měsíců	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 týdny	7	24 <sup>a</sup>
3 měsíce	13	45 <sup>a</sup>
6 měsíců	10	42 <sup>a</sup>

<b>ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII</b>		
	Procento pacientů	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 70		
2 týdny	2	12 <sup>b</sup>
3 měsíce	7	29 <sup>b</sup>
6 měsíců	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0,001, Enbrel versus placebo		
b: p = 0,002, Enbrel versus placebo		

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými přípravkem Enbrel byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. 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 přípravku Enbrel (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo n=106 až 109*	Enbrel 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 úplné údaje pro každý cílový parametr

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  a c:  $< 0,05$ , v daném pořadí, mezi přípravkem Enbrel a placebem

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel ( $n=95$ ) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem ( $n=105$ ) ( $p < 0,001$ ). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek Enbrel 4,64 u SIJ ( $n=153$ ) a 1,40 u páteře ( $n=154$ ).

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

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

### Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby přípravkem Enbrel 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 spondyloartrózie (ASAS) pro axiální spondyloartrózu (avšak nespĺňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní zánět 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 Enbrel 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 účinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po vysazení přípravku Enbrel. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba přípravkem Enbrel 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 Enbrel došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*

Enbrel 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 léčení, pokud byli léčeni minimálně jedním ze tří nejvýznamnějších dostupných způsobů celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel ( $n = 57$ ) 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. Enbrel 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 přípravku Enbrel. Po 12 týdnech léčení začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek Enbrel (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

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

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, 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 n = 166 týden	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 týden	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 týden	-----Enbrel-----	
		25 mg 2xtýdně n = 162 týden	24 <sup>a</sup>	50 mg 2xtýdně n = 164 týden	24 <sup>a</sup>		25 mg 2xtýdně n = 196 týden	50 mg 2xtýdně n = 196 týden		50 mg 1xtýdně n = 96 týden	50 mg 1xtýdně n = 90 týden
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 ≤ 0,0001 porovnáváno s placebem

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

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

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

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

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (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 Enbrel 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 přípravku Enbrel*

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.

U pacientů léčených schválenými dávkami etanerceptu v klinických studiích po dobu až 12 měsíců byl kumulativní výskyt protilátek proti etanerceptu přibližně následující: 6% pacientů s revmatoidní artritidou, 7,5% pacientů s psoriatickou artritidou, 2% pacientů s ankylozující spondylitidou, 7% pacientů s psoriázou, 9,7 % dětských pacientů s ložiskovou psoriázou a 4,8 % pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Podíl osob, u kterých se vyvinuly protilátky proti etanerceptu v dlouhodobých klinických studiích (trvajících až 3,5 roku), se s časem podle očekávání zvyšoval. Přesto však vzhledem k jejich přechodnému charakteru byla u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriázou incidence protilátek zjištěných v každém hodnoceném okamžiku typicky méně než 7%.

V dlouhodobé studii u pacientů s psoriázou, ve které pacienti dostávali 50 mg etanerceptu dvakrát týdně po dobu 96 týdnů, byl v každém hodnoceném okamžiku pozorován výskyt protilátek do přibližně 9%.

### Pediatrická populace

#### *Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravku Enbrel 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  $\geq 30\%$  ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o  $\geq 30\%$  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  $\geq 30\%$  ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o  $\geq 30\%$  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 přípravkem Enbrel ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ( $p=0,007$ ). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem Enbrel průměrně  $\geq 116$  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 přípravkem Enbrel od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel v monoterapii ( $n=103$ ), přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 entesitidou (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 Enbrel, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem Enbrel po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem Enbrel (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 Enbrel 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem Enbrel. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatrickí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Účinnost přípravku Enbrel 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 Enbrel 0,8 mg/kg (až do 50 mg) nebo placebo jednou týdně po 12 týdnů. Ve 12. týdně mělo pozitivní odpověď účinnosti (tj. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Enbrel než randomizovaných do skupiny léčené placebem.

## Výsledky studie u ložiskové psoriázy dětí po 12 týdnech

	<b>Enbrel 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 12týdenní dvojitě zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek Enbrel 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 dvojitě 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 přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem Enbrel. Při pokračujícím léčením odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 koncentrace 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 přípravku Enbrel zdravým dobrovolníkům dosahovala  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou byla  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$ .

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg přípravku Enbrel jednou týdně ( $n=21$ ) vs. 25 mg Enbrel 2x týdně ( $n=16$ ) byly  $C_{\max}$  2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\min}$  byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla 297 mgh/l vs. 316 mgh/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  $AUC_s$  etanerceptu 466  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 50 mg Enbrel jednou týdně ( $n=154$ ) a 474  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 25 mg Enbrel 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 vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku Enbrel 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 eliminována 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 osoby*

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 Enbrel podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/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 přípravkem Enbrel nebyla zjevná žádná dávku limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií *in vitro* a *in vivo* je přípravek Enbrel považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální

toxicity nebyly s přípravkem Enbrel provedeny v důsledku zjištění vzniku neutralizujících protilátek u hlodavců.

Přípravek Enbrel nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1000 mg/kg intravenózně.

Přípravek Enbrel nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opice 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**

#### Prášek

Mannitol (E421)  
Sacharosa  
Trometamol

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba uchovávání přípravku a podmínky před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by neměla být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

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

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 2 ml) s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a krytkou z plastické hmoty. Krabička obsahuje 4 injekční lahvičky přípravku Enbrel a 8 alkoholových tamponů.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Návod k použití a zacházení

Enbrel se před použitím rekonstituuje v 1 ml vody pro přípravu injekcí a podá se subkutánní injekcí. Enbrel neobsahuje žádnou antibakteriální látku, a proto má být připravený roztok podán co nejdříve, nejpozději však do 6 hodin po rekonstituci. Roztok má být čirý a bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez kousků, vloček nebo mechanických částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je normální. Enbrel by se neměl použít, pokud se veškerý bílý prášek nerozpustí do 10 min. Pokud se to stane, použijte jinou lahvičku.

Úplný návod na přípravu, podání a opakované použití rekonstituovaného přípravku Enbrel 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/99/126/002

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

Datum první registrace: 3. února 2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. listopadu 2009

## **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

ENBREL 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 25 mg etanerceptu.

Etanercept je fúzní protein lidského receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovárií čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek je bílý. Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

Enbrel 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.

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

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

Enbrel 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 entesitidou 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

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Enbrel 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 (AS)*

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

### *Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

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

## Ložisková psoriáza

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

## Ložisková psoriáza u dětí

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Přípravek Enbrel je k dispozici v silách 10, 25 a 50 mg.

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

Doporučenou dávku představuje 25 mg přípravku Enbrel podaného 2x týdně. Alternativně 50 mg podaných jednou týdně bylo stanoveno jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

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

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně nebo 50 mg podaných jednou týdně.

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

#### *Ložisková psoriáza*

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Enbrel má pokračovat až do dosažení remise, až

po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračování v terapii po 24 týdnech (viz bod 5.1). U pacientů, kteří nevykazují odpověď po 12 týdnech, má být léčení ukončeno. Je-li indikována opakovaná léčba, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2x 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 podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

#### *Pediatrická populace*

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

Nejsou dostupné žádné údaje.

#### *Juvenilní idiopatická artritida*

Doporučená dávka přípravku 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 ve věku do 2 roky v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

#### *Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)*

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Enbrel, 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 ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

### Způsob podání

Přípravek Enbrel je podáván subkutánní injekcí. Enbrel prášek pro přípravu injekčního roztoku musí být před použitím rekonstituován v 1 ml rozpouštědla (viz bod 6.6).

Úplný návod na přípravu a podání rekonstituovaného přípravku Enbrel je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

Podrobné pokyny ohledně neúmyslných chyb v dávkování nebo v časovém rozvrhu, včetně vynechání dávek, 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 Enbrel nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace obchodní název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Infekce

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

Při používání přípravku Enbrel 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 Enbrel rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek Enbrel vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy včetně miliární a extrapulmonální tuberkulózy.

Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy - tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

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

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

## Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Enbrel má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

## Současná léčba s anakinrou

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

## Současná léčba s abataceptem

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

## Alergické reakce

Běžně byly pozorovány alergické reakce spojené s podáváním přípravku Enbrel. Při používání přípravku Enbrel alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Enbrel musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

Pryžový kryt (uzávěr) hrotu injekční stříkačky s rozpouštědlem obsahuje latex (suchá přírodní pryž), který může způsobit hypersenzitivní reakce, když s ním manipulují osoby se známou nebo možnou citlivostí na latex nebo když je takovým osobám přípravek Enbrel podáván.

## Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF, včetně přípravku Enbrel, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem Enbrel 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 Enbrel a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel u pacientů se sníženou nebyla hodnocena.

## Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

### *Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)*

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

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící úmrtím, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie ≤ 18 let), včetně přípravku Enbrel. 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 přípravku Enbrel, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

## Očkování

Současně s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii 184 pacientů s psoriatickou artritidou dostalo ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali Enbrel, 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 Enbrel. Klinický význam tohoto jevu není známý.

## Tvorba autoprotilátek

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

## Hematologické reakce

U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anemie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům

lčeným přípravkem Enbrel, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Enbrel a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení, bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být Enbrel vysazen.

### Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku Enbrel byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný Enbrel nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku Enbrel v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla stanovena. Použití přípravku Enbrel při terapii psoriázy v kombinaci s jinými způsoby celkové léčby nebo s fototerapií nebylo studováno.

### Renální a jaterní nedostatečnost

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo hepatální nedostatečností. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

### Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Enbrel u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravek Enbrel. 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 přípravku Enbrel při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

### Alkoholická hepatitida

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

## Wegenerova granulomatóza

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

## Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

## Zvláštní populace

### *Starší osoby*

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

### *Pediatrická populace*

### Očkování

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Současná léčba s anakinrou

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

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

### Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a přípravku Enbrel 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 Enbrel, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 3 týdny po ukončení léčby přípravkem Enbrel.

### Těhotenství

Toxikologické studie na potkaních 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 jedné 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 lékům (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 nevyplynulo 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel. 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 Enbrel 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 fertilitu a

celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn 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 přípravkem Enbrel byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek Enbrel, 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 přípravkem Enbrel. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce 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			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4),		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4),

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
(zahrnující cysty a polypy)				lymfom, leukémie		Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenia*	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 demyelinizační stavy, 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), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
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, 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 4114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem Enbrel přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel bylo ve dvojité 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku Enbrel s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísně. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem Enbrel 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 Enbrel může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním přípravku Enbrel byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plíšňových, parazitálních (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

přípravkem Enbrel 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-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 léčených dospělých 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 přípravkem Enbrel 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 radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem Enbrel ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem Enbrel počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem Enbrel 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 biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

#### *Pancytopenie a aplastická anemie*

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, 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 přípravkem Enbrel a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem Enbrel, 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 pediatrické 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 přípravkem Enbrel (část I otevřená fáze) a frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku Enbrel.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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 nezasažené 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. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

### Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou anebo 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 dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

#### *Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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). Přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: Enbrel 62% a 59%, placebo 23% a 11% po 3 a 6 měsících; ACR 50: Enbrel 41% a 40%, placebo 8% a 5% po 3 a 6 měsících;  $p < 0,01$  Enbrel vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ARC 20 a ACR 50).

Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem Enbrel 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



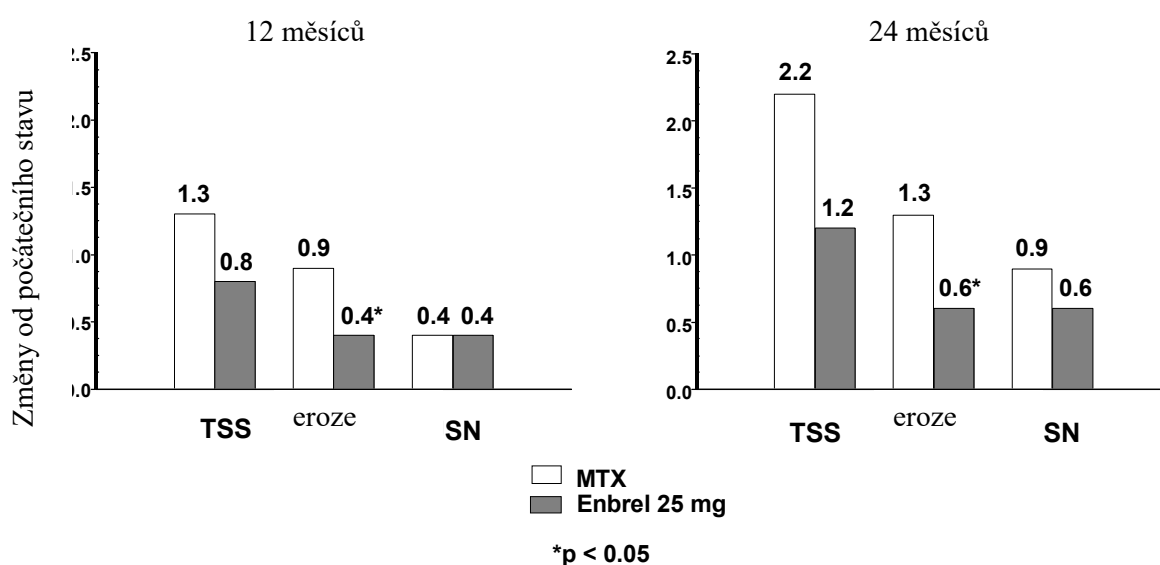
hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

Po ukončení podávání přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel podáván bez přerušení. V otevřené studii dlouhodobého podávání přípravku Enbrel bez přerušení byla pozorována přetrvávající odpověď po dobu až 10 let.

Účinnost přípravku Enbrel 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 tři roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. Enbrel byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2× 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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. Enbrel v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících Enbrel v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem Enbrel v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

### RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ PŘÍPRAVKU ENBREL vs. METHOTREXÁT U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ DO 3 LET



jiné dvojitě zaslepené randomizované studii kontrolované aktivním komparátorem na 682 dospělých pacientech s aktivní revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let (průměrně 5 let), kteří měli

méně než uspokojivou odpověď nejméně na jedno onemocnění modifikující antirevmatikum (DMARD), jiné než methotrexát, byla porovnávána klinická účinnost, bezpečnost a radiografický vývoj u pacientů léčených buď samotným přípravkem Enbrel (2x týdně 25 mg), nebo samotným methotrexátem (7,5 – 20 mg za týden, střední dávka 20 mg) nebo kombinací Enbrel a methotrexát.

Pacienti léčení kombinací Enbrel 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 přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

### VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexát (n = 231)
<b>Odpovědi ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>DAS</b>			
Základní skóre <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remise <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Základní	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.

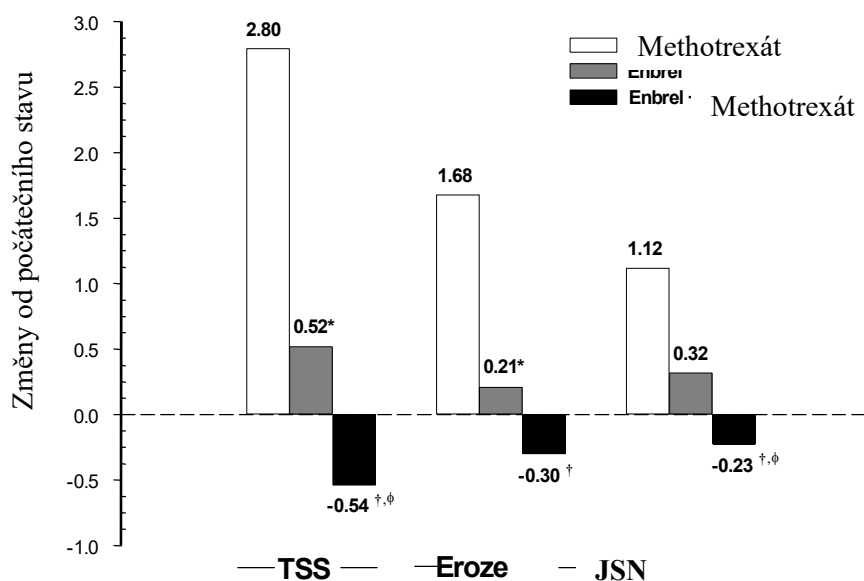
c: Remise je definována jako DAS <1,6

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

ϕ = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel

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

## RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET (12 MĚSÍČNÍ VÝSLEDKY)



Párové porovnání p-hodnot: \* =  $p < 0,05$  k porovnání Enbrel vs. methotrexát, † =  $p < 0,05$  k porovnání Enbrel + methotrexát vs. methotrexát a  $\phi = p < 0,05$  k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel.

Signifikantní výhody pro přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresse (změna TSS " $\leq 0,5$ ") v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem Enbrel a samotným methotrexátem (62 %, 50 % a 36 %,  $p < 0,05$ ). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ( $p < 0,05$ ). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčeni ve studii, byly podíly pacientů bez progresse v jednotlivých skupinách 78 %, 70 % a 61 %.

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

### *Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel (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	Enbrel <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>

a: 25 mg přípravku Enbrel 2x týdně s.c.

b:  $p < 0,001$ , Enbrel versus placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel versus placebo

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Enbrel, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsících léčeni. Enbrel byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ( $p < 0,001$ ) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem Enbrel a na společné podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS  $\leq 0,5$ ), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73% vs. 47%,  $p \leq 0,001$ ). Účinek přípravku Enbrel na radiografickou progresi přetrvával u pacientů, kteří pokračovali v léčeni 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

Doba	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 měsíců	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) <sup>a</sup>

SE = standardní chyba

a. p = 0,0001.

Léčení přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel u pacientů s chorobou podobnou ankylozující spondylitidě a s mutilující artritidou doprovázející psoriatické artropatie.

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie 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 přípravku Enbrel byla hodnocena u ankylozující spondylitidy ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku Enbrel 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů s ankylozující spondylitidou, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem Enbrel. 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 přípravku Enbrel (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 přípravkem Enbrel ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

<b>ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII</b>		
	Procento pacientů	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
Odpověď ankylozující spondylitidy		
ASAS 20		
2 týdny	22	46 <sup>a</sup>
3 měsíce	27	60 <sup>a</sup>
6 měsíců	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 týdny	7	24 <sup>a</sup>
3 měsíce	13	45 <sup>a</sup>
6 měsíců	10	42 <sup>a</sup>

<b>ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII</b>		
	Procento pacientů	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 70		
2 týdny	2	12 <sup>b</sup>
3 měsíce	7	29 <sup>b</sup>
6 měsíců	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0,001, Enbrel versus placebo		
b: p = 0,002, Enbrel versus placebo		

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčených přípravkem Enbrel byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. 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 přípravku Enbrel (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo n=106 až 109*	Enbrel 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 úplné údaje pro každý cílový parametr

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  a c:  $< 0,05$ , v daném pořadí, mezi přípravkem Enbrel a placebem

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel ( $n=95$ ) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem ( $n=105$ ) ( $p < 0,001$ ). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek Enbrel 4,64 u SIJ ( $n=153$ ) a 1,40 u páteře ( $n=154$ ).

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

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

### Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby přípravkem Enbrel 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 spondyloartrózie (ASAS) pro axiální spondyloartrózu (avšak nespĺňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní zánět 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 Enbrel 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 účinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po vysazení přípravku Enbrel. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba přípravkem Enbrel 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 Enbrel došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*

Enbrel 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 léčení, pokud byli léčeni minimálně jedním ze tří nejvýznamnějších dostupných způsobů celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel s jinými způsoby celkovými terapiemi. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost ve 4 randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech 4 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 přípravku Enbrel ( $n = 57$ ) 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. Enbrel 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 přípravku Enbrel. Po 12 týdnech léčení začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek Enbrel (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

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

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, 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 n = 166 týden 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 týden 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 týden 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2xtýdně n = 162 týden 12	24 <sup>a</sup>	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	24 <sup>a</sup>		25 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 196 týden 12		50 mg 1xtýdně n = 96 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 90 týden 24 <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 ≤ 0,0001 porovnáváno s placebem

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

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

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

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

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (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 Enbrel 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 přípravku Enbrel*

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.

U pacientů léčených schválenými dávkami etanerceptu v klinických studiích po dobu až 12 měsíců byl kumulativní výskyt protilátek proti etanerceptu přibližně následující: 6% pacientů s revmatoidní artritidou, 7,5% pacientů s psoriatickou artritidou, 2% pacientů s ankylozující spondylitidou, 7% pacientů s psoriázou, 9,7 % dětských pacientů s ložiskovou psoriázou a 4,8 % pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Podíl osob, u kterých se vyvinuly protilátky proti etanerceptu v dlouhodobých klinických studiích (trvajících až 3,5 roku), se s časem podle očekávání zvyšoval. Přesto však vzhledem k jejich přechodnému charakteru byla u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriázou incidence protilátek zjištěných v každém hodnoceném okamžiku typicky méně než 7%.

V dlouhodobé studii u pacientů s psoriázou, ve které pacienti dostávali 50 mg etanerceptu dvakrát týdně po dobu 96 týdnů, byl v každém hodnoceném okamžiku pozorován výskyt protilátek do přibližně 9%.

### Pediatrická populace

#### *Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravku Enbrel 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  $\geq 30\%$  ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o  $\geq 30\%$  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  $\geq 30\%$  ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o  $\geq 30\%$  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 přípravkem Enbrel ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ( $p=0,007$ ). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem Enbrel průměrně  $\geq 116$  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 přípravkem Enbrel od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel v monoterapii ( $n=103$ ), přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 entesitidou (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 Enbrel, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem Enbrel po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem Enbrel (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 užívající přípravek Enbrel 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem Enbrel. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatričtí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Účinnost přípravku Enbrel 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel než randomizovaných do skupiny léčené placebem.

## Výsledky studie u ložiskové psoriázy dětí po 12 týdnech

	<b>Enbrel 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 dvojitě zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek Enbrel 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 dvojitě 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 přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem Enbrel. Při pokračujícím léčením odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel zdravým dobrovolníkům dosahovala  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou byla  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$ .

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg přípravku Enbrel jednou týdně (n=21) vs. 25 mg Enbrel 2x týdně (n=16) byly  $C_{\max}$  2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\min}$  byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla 297 mgh/l vs. 316 mgh/l. V otevřené jednodávkové dvou režimové zkřížené studii na zdravých dobrovolnících byl shledán etanercept podávaný v jednotlivé injekci 50 mg/ml bioekvivalentním se dvěma jednotlivými injekcemi po 25 mg/ml podanými současně.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC<sub>s</sub> etanerceptu 466  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 50 mg Enbrel jednou týdně (n=154) a 474  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 25 mg Enbrel 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 vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku Enbrel 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 eliminována 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 osoby*

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 Enbrel podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Střední hodnoty sérových koncentrací 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 přípravkem Enbrel nebyla zjevná žádná dávka limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií *in vitro* a *in vivo* je přípravek Enbrel považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální

toxicity nebyly s přípravkem Enbrel provedeny v důsledku zjištění vzniku neutralizujících protilátek u hlodavců.

Přípravek Enbrel nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1000 mg/kg intravenózně.

Přípravek Enbrel nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opice 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**

#### Prášek

Mannitol (E421)  
Sacharosa  
Trometamol

#### Rozpouštědlo

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**

4 roky

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba uchování přípravku a podmínky před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by neměly být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

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

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 2 ml) s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a krytkou z plastické hmoty. Enbrel se dodává v předplněných injekčních stříkačkách obsahujících vodu na injekci. Stříkačky jsou ze skla typu I. Kryt stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (latex) (viz bod 4.4). Krabička obsahuje 4, 8 nebo 24 injekční lahvičky přípravku Enbrel, 4, 8 nebo 24 předplněné

stříkačky s rozpouštědlem, 4, 8 nebo 24 jehly, 4, 8 nebo 24 adaptéry lahvičky a 8, 16 nebo 48 alkoholových tamponů. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Návod na použití a zacházení

Enbrel se před použitím rekonstituuje v 1 ml vody pro přípravu injekcí a podá se subkutánní injekcí. Enbrel neobsahuje žádnou antibakteriální látku, a proto má být připravený roztok podán co nejdříve, nejpozději však do 6 hodin po rekonstituci. Roztok má být čirý a bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez kousků, vloček nebo mechanických částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je normální. Enbrel by se neměl použít, pokud se veškerý bílý prášek nerozpustí do 10 min. Pokud se to stane, použijte jinou lahvičku.

Úplný návod na přípravu, podání a opakované použití rekonstituovaného přípravku Enbrel 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/99/126/003  
EU/1/99/126/004  
EU/1/99/126/005

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

Datum první registrace: 3. února 2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. listopadu 2009

## **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

ENBREL 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
ENBREL 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ENBREL 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

ENBREL 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka 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 ovárií čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

Enbrel 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.

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

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

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

#### Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (positivní 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 entesitidou 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

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Enbrel 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 (AS)*

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

#### *Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

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

### Ložisková psoriáza

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

### Ložisková psoriáza u dětí

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Přípravek Enbrel je k dispozici v silách 10, 25 a 50 mg.

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

Doporučenou dávku představuje 25 mg přípravku Enbrel podaného 2x týdně. Alternativně 50 mg podaných jednou týdně bylo stanoveno jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

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

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně nebo 50 mg podaných jednou týdně.

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

### *Ložisková psoriáza*

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Enbrel má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračování v terapii po 24 týdnech (viz bod 5.1). U pacientů, kteří nevykazují odpověď po 12 týdnech, má být léčení ukončeno. Je-li indikována opakovaná léčba, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2x 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 podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

#### *Pediatrická populace*

Dávkování přípravku Enbrel je u dětských pacientů založeno na jejich tělesné hmotnosti. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg by měla být podána přesná dávka na 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 Enbrel u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka přípravku 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 ve věku do 2 let v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

#### *Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)*

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Enbrel, 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 ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

## Způsob podání

Přípravek Enbrel je podáván subkutánní injekcí (viz bod 6.6).

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

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 Enbrel nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace obchodní název podaného přípravku a číslo šarže.

## Infekce

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

Při používání přípravku Enbrel 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 Enbrel rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek Enbrel vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy včetně miliární a extrapulmonální tuberkulózy.

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

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

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

### Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Enbrel má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

### Současná léčba s anakinrou

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

### Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel. Alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Enbrel musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje latex (suchá přírodní pryž), který může při zacházení s ním nebo při podání přípravku Enbrel vyvolat hypersenzitivní reakce u osob se známou nebo možnou přecitlivělostí na latex.

### Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně přípravku Enbrel, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem Enbrel 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 Enbrel a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel u pacientů se sníženou imunitou nebyla hodnocena.

### Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

#### *Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)*

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

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící smrtí, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie  $\leq$  18 let), včetně přípravku Enbrel. 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 přípravku Enbrel, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

### Očkování

Současně s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii 184 pacientů s psoriatickou artritidou dostalo ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali Enbrel, 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 Enbrel. Klinický význam tohoto jevu není známý.

## Tvorba autoprotilátek

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

## Hematologické reakce

U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anemie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Enbrel, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Enbrel a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení, bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být Enbrel vysazen.

## Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku Enbrel byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný Enbrel nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku Enbrel v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla stanovena.

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

## Renální a jaterní nedostatečnost

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo hepatální nedostatečností. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

## Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Enbrel u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravky Enbrel. 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 přípravku Enbrel při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

## Alkoholická hepatitida

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

## Wegenerova granulomatóza

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

## Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

## Zvláštní populace

### *Starší osoby*

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

### *Pediatriká populace*

### Očkování

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

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mohou být informováni, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Současná léčba s anakinrou

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

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

### Současná léčba podávání přípravku Enbrel s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a přípravku Enbrel 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 Enbrel, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 3 týdny po ukončení léčby přípravkem Enbrel.

### 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 jedné 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 lékům (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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel. 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 Enbrel 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 fertilitu a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn 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 přípravkem Enbrel byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek Enbrel, 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 přípravkem Enbrel. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce 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, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytární histiocytóza (syndrom aktivity 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 demyelinizační stavy, jako např. zánět n. opticus nebo transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				syndromu 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 tkáně		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (včetně nově začínající nebo zhoršující se a pustulózní, zejména dlaní a chodidel), kopřivka, psoriatiiformní 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 ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	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 41 14 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem Enbrel přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel bylo ve dvojité 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku Enbrel s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem Enbrel 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 Enbrel může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsi.

V souvislosti s podáváním přípravku Enbrel byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů léčených přípravkem Enbrel 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-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 5.2).

#### *Autoprotilátky*

Vzorky séra léčených dospělých 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 přípravkem Enbrel 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 radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem Enbrel ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem Enbrel počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem Enbrel 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 biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

#### *Pancytopenie a aplastická anemie*

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, 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 přípravkem Enbrel a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem Enbrel, a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod 1000/mm<sup>3</sup>). 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 pediatrické 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 přípravkem Enbrel (část I otevřená fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12 měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné

těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku Enbrel.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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 nezasažené 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. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

#### Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou anebo 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 dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

#### *Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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). Přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: Enbrel 62% a 59%, placebo 23% a 11% po 3 a 6 měsících; ACR 50: Enbrel 41% a 40%, placebo 8% a 5% po 3 a 6 měsících;  $p < 0,01$  Enbrel vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ARC 20 a ACR 50).

Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

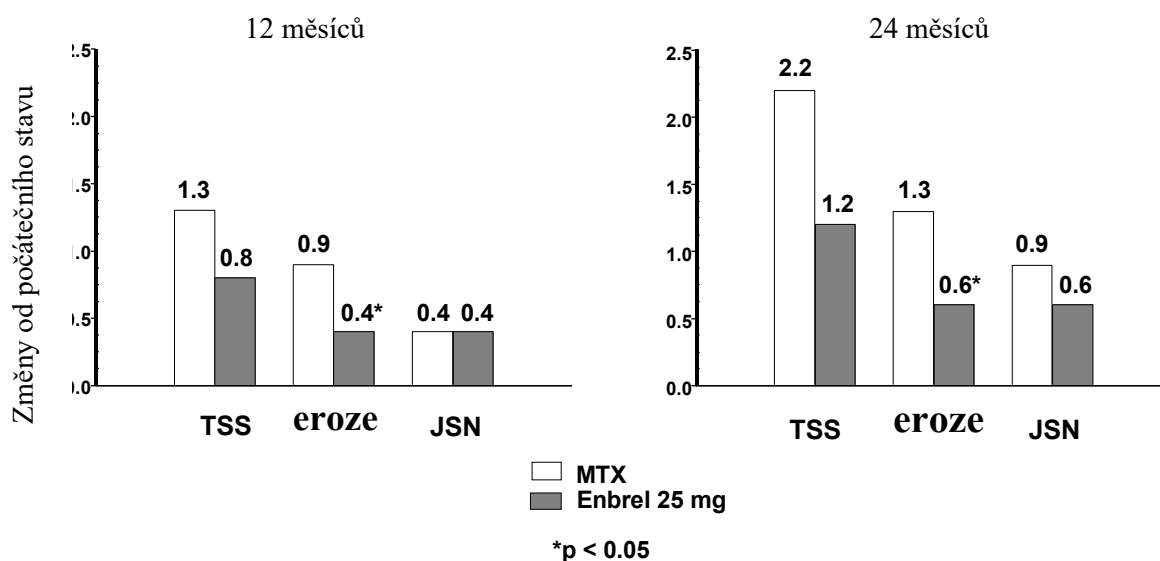
Po ukončení podávání přípravku Enbrel se příznaky artritidy objevily znovu všeobecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení léčby po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl přípravek Enbrel podáván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

Účinnost přípravku Enbrel byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčení methotrexátem. Enbrel byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2x 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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. Enbrel v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících Enbrel v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem Enbrel v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

### RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ PŘÍPRAVKU ENBREL vs. METHOTREXÁT U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ DO 3 LET



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

Pacienti léčení kombinací Enbrel 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 přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

## VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexát (n = 231)
<b>Odpovědi ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>DAS</b>			
Základní skóre <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remise <sup>c</sup>	14%	18%	37%†,ϕ
<b>HAQ</b>			
Základní	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.

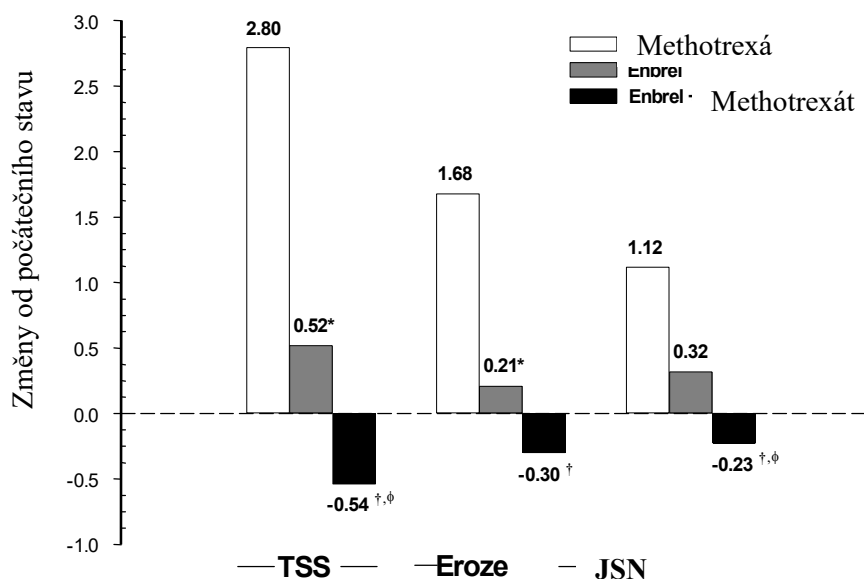
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

c: Remise je definována jako DAS <1,6

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

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

### RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET (12 MĚSÍČNÍ VÝSLEDKY)



Párové porovnání p-hodnot: \* = p < 0,05 k porovnání Enbrel vs.

methotrexát, † =  $p < 0,05$  k porovnání Enbrel + methotrexát vs. methotrexát a  $\phi = p < 0,05$  k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel.

Signifikantní výhody pro přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS " $\leq 0,5$ ") v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem Enbrel a samotným methotrexátem (62%, 50% a 36%,  $p < 0,05$ ). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ( $p < 0,05$ ). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčby ve studii, byly podíly pacientů bez progresu v jednotlivých skupinách 78%, 70% a 61%.

Bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku Enbrel (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 přípravku Enbrel jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg přípravku Enbrel 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel (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	Enbrel <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>

a: 25 mg přípravku Enbrel 2x týdně s.c.

b:  $p < 0,001$ , Enbrel versus placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel versus placebo

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Enbrel, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsíců léčeni. Enbrel byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ( $p < 0,001$ ) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem Enbrel a na společné podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS  $\leq 0,5$ ), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73% vs. 47%,  $p \leq 0,001$ ). Účinek přípravku Enbrel na radiografickou progresi u pacientů, kteří pokračovali v léčeni během druhého roku, přetrvával. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

### STŘEDNÍ HODNOTA (SE) ROČNÍ ZMĚNY VÝCHOZÍCH HODNOT V CELKOVÉM SHARPOVĚ SKÓRE

Doba	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 měsíců	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SE = standardní chyba

a.  $p = 0,0001$ .

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

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

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie 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 přípravku Enbrel byla hodnocena u ankylozující spondylitidy ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku Enbrel 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů s ankylozující spondylitidou, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem Enbrel. 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 přípravku Enbrel (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 přípravkem Enbrel ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

<b>ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII</b>		
	Procento pacientů	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo n = 139	Enbrel 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>
a: p<0,001, Enbrel versus placebo		
b: p = 0,002, Enbrel versus placebo		

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými přípravkem Enbrel byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. 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 přípravku Enbrel (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo n=106 až 109*	Enbrel 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 úplné údaje pro každý cílový parametr

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  a c:  $< 0,05$ , v daném pořadí, mezi přípravkem Enbrel a placebem

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel (n=95) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem (n=105) ( $p < 0,001$ ). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek Enbrel 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

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

Klinická odpověď u pacientů s onemocněním nr-AxSpa, kterým byl podáván přípravek Enbrel, byla zjevná při první návštěvě (2 týdny) a přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života

související se zdravím a tělesnými funkcemi rovněž přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Údaje z těchto 2 let neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění. V týdnu 104 progredovalo 8 pacientů do stupně 2 bilaterálního skóre RTG páteře podle modifikovaných Newyorských kritérií, svědčící pro axiální formu spondyloartrózie.

### Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby přípravkem Enbrel 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 spondyloartrózie (ASAS) pro axiální spondyloartrózu (avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní zánět 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 Enbrel 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 účinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po vysazení přípravku Enbrel. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba přípravkem Enbrel 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 Enbrel došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*

Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel (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. Enbrel 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 dvojité zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek přípravku Enbrel. Po 12 týdnech léčení začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek Enbrel (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

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

Ve studiích 1 měla skupina léčená přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, 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

	-----Studie 2-----					-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	Placebo	-----Enbrel-----				Placebo	-----Enbrel-----		Placebo	-----Enbrel-----	
		25 mg 2xtýdně	25 mg 2xtýdně	50 mg 2xtýdně	50 mg 2xtýdně		25 mg 2xtýdně	50 mg 2xtýdně		50 mg 1xtýdně	50 mg 1xtýdně
Odpověď (%)	n = 166 týden 12	n = 162 týden 12	n = 162 týden 24 <sup>a</sup>	n = 164 týden 12	n = 164 týden 24 <sup>a</sup>	n = 193 týden 12	n = 196 týden 12	n = 196 týden 12	n = 46 týden 12	n = 96 týden 12	n = 90 týden 24 <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 ≤ 0,0001 porovnáváno s placebem

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

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

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

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

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (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 Enbrel 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 přípravku Enbrel*

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.

U pacientů léčených schválenými dávkami etanerceptu v klinických studiích po dobu až 12 měsíců byl kumulativní výskyt protilátek proti etanerceptu přibližně následující: 6% pacientů s revmatoidní artritidou, 7,5% pacientů s psoriatickou artritidou, 2% pacientů s ankylozující spondylitidou, 7% pacientů s psoriázou, 9,7 % dětských pacientů s ložiskovou psoriázou a 4,8 % pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Podíl osob, u kterých se vyvinuly protilátky proti etanerceptu v dlouhodobých klinických studiích (trvajících až 3,5 roku), se s časem podle očekávání zvyšoval. Přesto však vzhledem k jejich přechodnému charakteru byla u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriázou incidence protilátek zjištěných v každém hodnoceném okamžiku typicky méně než 7%.

V dlouhodobé studii u pacientů s psoriázou, ve které pacienti dostávali 50 mg etanerceptu dvakrát týdně po dobu 96 týdnů, byl v každém hodnoceném okamžiku pozorován výskyt protilátek do přibližně 9%.

#### Pediatrická populace

##### *Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravku Enbrel nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30 charakterizované jako zlepšení o  $\geq 30\%$  ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o  $\geq 30\%$  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  $\geq 30\%$  ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o  $\geq 30\%$  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 přípravkem Enbrel ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ( $p=0,007$ ). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem Enbrel průměrně  $\geq 116$  dnů do znovuvzplanutí 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 přípravkem Enbrel od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem Enbrel 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 nevyšla.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku Enbrel v monoterapii (n=103), přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 entesitidou (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 (v souladu) 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 Enbrel, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem Enbrel po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem Enbrel (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 Enbrel 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem Enbrel. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatrickí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Účinnost přípravku Enbrel 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 Enbrel 0,8 mg/kg (až do 50 mg) nebo placebo jednou týdně po 12 týdnů. V 12. týdnu mělo pozitivní odpověď účinnosti (tj. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Enbrel než randomizovaných do skupiny léčené placebem.

## Výsledky studie u ložiskové psoriázy dětí po 12 týdnech

	<b>Enbrel 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 dvojitě zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek Enbrel 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 dvojitě 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 přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem Enbrel. Při pokračujícím léčením odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel zdravým dobrovolníkům dosahovala  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou byla  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$ .

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg přípravku Enbrel jednou týdně ( $n=21$ ) vs. 25 mg Enbrel 2x týdně ( $n=16$ ) byly  $C_{\max}$  2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\min}$  byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla 297 mgh/l vs. 316 mgh/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  $AUC_s$  etanerceptu 466  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 50 mg Enbrel jednou týdně ( $n=154$ ) a 474  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 25 mg Enbrel 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 vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku Enbrel 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 eliminována 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 osoby*

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 Enbrel podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Střední hodnoty sérových koncentrací 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 přípravkem Enbrel nebyla zjevná žádná dávku limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií *in vitro* a *in vivo* je přípravek Enbrel považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální

toxicity nebyly s přípravkem Enbrel provedeny v důsledku zjištění vzniku neutralizujících protilátek u hlodavců.

Přípravek Enbrel nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1000 mg/kg intravenózně.

Přípravek Enbrel 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**

Sacharosa  
Chlorid sodný  
Arginin-hydrochlorid  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát 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**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### ENBREL 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka z bezbarvého skla (typ I) s jehlou z nerezové oceli, kryt jehly z pryže a táhlo z plastu.

Krabička obsahuje 4, 8, 12 nebo 24 předplněných injekčních stříkaček a 4, 8, 12 nebo 24 alkoholových tamponů. Kryt jehly předplněných injekčních stříkaček obsahuje suchou přírodní pryž (latex) (viz bod 4.4). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Injekční stříkačka z bezbarvého skla (typ I) s jehlou z nerezové oceli, kryt jehly z pryže a táhlo z plastu.

Krabička obsahuje 2, 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček a 2, 4 nebo 12 alkoholových tamponů. Kryt jehly předplněných injekčních stříkaček obsahuje suchou přírodní pryž (latex) (viz bod 4.4). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před použitím počkejte, než Enbrel v předplněné injekční stříkačce pro jedno použití dosáhne pokojové teploty (přibližně 15 až 30 minut). Po dobu, než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Roztok má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

ENBREL 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/99/126/013  
EU/1/99/126/014  
EU/1/99/126/015  
EU/1/99/126/026

ENBREL 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/99/126/016  
EU/1/99/126/017  
EU/1/99/126/018

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

Datum první registrace: 3. února 2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. listopadu 2009

## **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

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné injekční pero obsahuje 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné injekční 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 ováří čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

Enbrel 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.

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

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

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

#### Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (positivní 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 entesitidou 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

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Enbrel 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 (AS)*

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

#### *Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

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

### Ložisková psoriáza

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

### Ložisková psoriáza u dětí

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Enbrel předplněné pero je k dispozici v silách 25 mg a 50 mg. Jiná balení přípravku Enbrel jsou k dispozici v silách 10 mg, 25mg a 50 mg.

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

Doporučenou dávku představuje 25 mg přípravku Enbrel podaných 2x týdně. Alternativně 50 mg podaných jednou týdně bylo stanoveno jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

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

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaných 2 x týdně, nebo 50 mg podaných jednou týdně.

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

### *Ložisková psoriáza*

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2 x týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2 x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2 x týdně nebo 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Enbrel má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračování v terapii po 24 týdnech (viz bod 5.1). U pacientů, kteří nevykazují odpověď po 12 týdnech, má být léčení ukončeno. Je-li indikována opakovaná léčba, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2 x 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 podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

#### *Pediatrická populace*

Dávkování přípravku Enbrel je u dětských pacientů založeno na jejich tělesné hmotnosti. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg by měla být podána přesná dávka na 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 Enbrel u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka přípravku 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 ve věku do 2 let v indikaci juvenilní idiopatické artritidy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

#### *Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)*

Doporučená dávka přípravku 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, by měla být terapie ukončena.

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Enbrel, 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 ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

## Způsob podání

Přípravek Enbrel je podáván subkutánní injekcí (viz bod 6.6).

Úplný návod na podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“. 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 Enbrel nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace obchodní název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Infekce

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

Při používání přípravku Enbrel 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, plísňe, 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 Enbrel rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek Enbrel vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy včetně miliární a extrapulmonální tuberkulózy.

Před zahájením léčení musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy - tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření do 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 Enbrel zahájit. Pokud je diagnostikována inaktivní (latentní) tuberkulóza, antituberkulózní léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před začátkem terapie přípravkem Enbrel a v souladu s místními doporučeními. V takovém případě je třeba velmi pečlivě zhodnotit poměr přínosu/rizika terapie přípravkem Enbrel.

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

### Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Enbrel má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

### Současná léčba s anakinrou

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

### Současná léčba s abataceptem

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

### Alergické reakce

Běžně byly pozorovány alergické reakce spojené s podáváním přípravku Enbrel. Při používání přípravku Enbrel alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Enbrel musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje latex (suchá přírodní pryž), který může při zacházení s ním nebo při podání přípravku Enbrel vyvolat hypersenzitivní reakce u osob se známou nebo možnou přecitlivělostí na latex.

### Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně přípravku Enbrel ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem Enbrel 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 Enbrel a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel u pacientů se sníženou imunitou nebo s chronickými infekcemi 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, plíc a lymfomu) (viz bod 4.8).

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící úmrtím, byla po uvedení na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie  $\leq$  18 let), včetně přípravku Enbrel. 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 přípravku Enbrel, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

### Očkování

Současně s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel. 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 Enbrel, 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 Enbrel. Klinický význam toho není známý.

### Tvorba autoprotilátek

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

### Hematologické reakce

U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anemie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Enbrel, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Enbrel 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, bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být Enbrel vysazen.

### Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku Enbrel byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný Enbrel nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na posouzení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku Enbrel v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla stanovena. Použití přípravku Enbrel při terapii psoriázy v kombinaci s jinými způsoby celkové léčby nebo s fototerapií nebylo studováno.

### Renální a jaterní nedostatečnost

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo hepatální nedostatečností. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

### Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Enbrel u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravek Enbrel. 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 přípravku Enbrel při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

### Alkoholická hepatitida

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

### Wegenerova granulomatóza

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

### Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

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

#### *Pediatrická populace*

#### Očkování

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

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mohou být informováni, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Současná léčba s anakinrou

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

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

### Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a přípravku Enbrel 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 Enbrel, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 3 týdny po ukončení léčby přípravkem Enbrel.

### 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 jedné 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 lékům (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 nevyplývá 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel. 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 Enbrel 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 fertilitu a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn 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 přípravkem Enbrel byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek Enbrel, 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 přípravkem Enbrel. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce 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, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	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 demyelinizační stavy, jako např. zánět n. opticus nebo transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie,		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				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 tkáně		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (včetně nově začínající nebo zhoršující se a pustulózní, zejména dlaní a chodidel), kopřivka, psoriatiiformní vyrážka	Stevensonův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus erythematodes, subakutní kožní lupus erythematodes, lupus-like syndrom		
Poruchy ledvin a močových cest				Glomerulonefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin,	Pyrexie				

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	erytému, svědění, bolesti, otoku)*					

\* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění*

V klinických studiích zahrnujících 41 14 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem Enbrel přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční 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 přípravkem Enbrel přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity.

V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvajících déle než 2 roky bylo u pacientů léčených přípravkem Enbrel hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel bylo ve dvojité 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémií, bronchitidu, bursitidu, celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, bérčové 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 přípravkem Enbrel, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem

Enbrel v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku Enbrel s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem Enbrel 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 Enbrel může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním přípravkem Enbrel byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (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 přípravkem Enbrel 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-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 *Histoplasmu*. 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 přípravkem Enbrel 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 radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem Enbrel ve srovnání s 0 % ve skupině placebo). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem Enbrel počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem Enbrel 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 anemie*

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, 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 přípravkem Enbrel a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem Enbrel, a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod 1000/mm<sup>3</sup>). 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 pediatrické 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 přípravkem Enbrel (část I otevřené fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku Enbrel.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Tato část popisuje údaje ze čtyř randomizovaných kontrolovaných studií u dospělých s revmatoidní artritidou, z jedné studie u dospělých s psoriatickou artritidou, 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 dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

#### *Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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). Přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: Enbrel 62% a 59%, placebo 23% a 11% po 3 a 6 měsících; ACR 50: Enbrel 41% a 40%, placebo 8% a 5% po 3 a 6 měsících;  $p < 0,01$  Enbrel vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ARC 20 a ACR 50).

Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

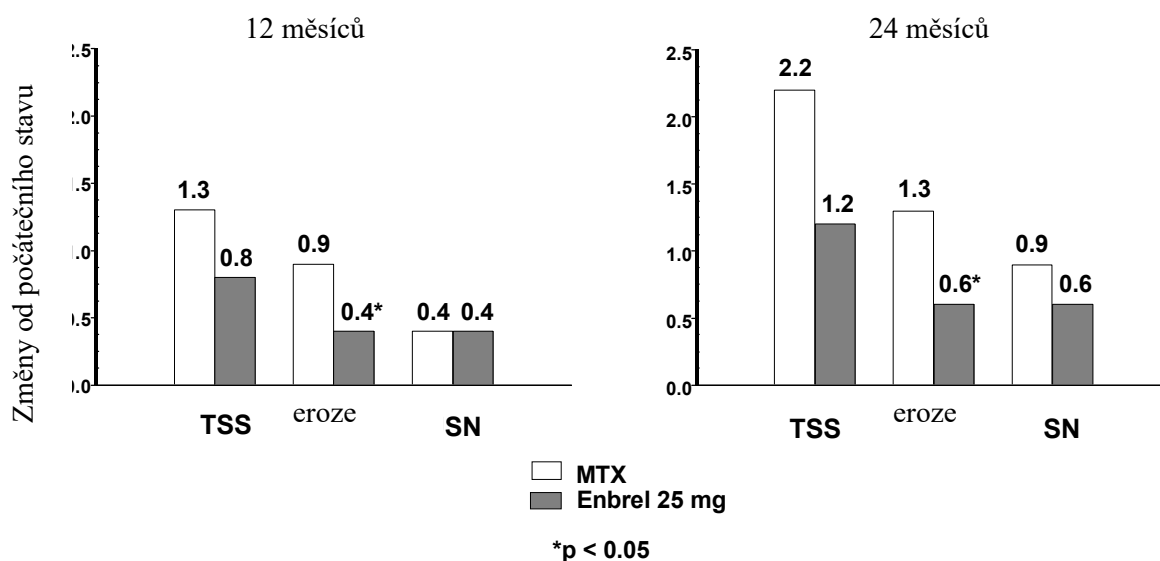
Po ukončení podávání přípravku Enbrel se příznaky artritidy objevily znovu všeobecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení podávání terapie po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl přípravek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

Účinnost přípravku Enbrel 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. Enbrel byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2x 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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. Enbrel v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících Enbrel v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem Enbrel v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.



## RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ PŘÍPRAVKU ENBREL vs. METHOTREXÁT U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ DO 3 LET



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

Pacienti léčení kombinací Enbrel 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 přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

**VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMAOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET**

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexát (n = 231)
<b>Odpovědi ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>DAS</b>			
Základní skóre <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remise <sup>c</sup>	14%	18%	37% †,ϕ
<b>HAQ</b>			
Základní	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.

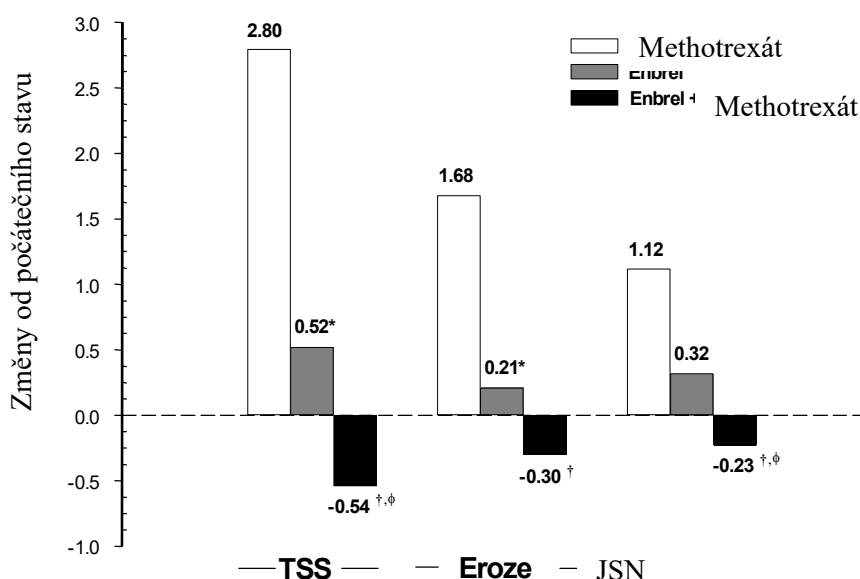
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

c: Remise je definována jako DAS <1,6

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

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

**RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMAOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET (12 MĚSÍČNÍ VÝSLEDKY)**



Párové porovnání p-hodnot: \* = p < 0,05 k porovnání Enbrel vs. methotrexát, † = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs.

methotrexát a  $\phi = p < 0,05$  k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel

Signifikantní výhody pro přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS " $\leq 0,5$ ") v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem Enbrel a samotným methotrexátem (62%, 50% a 36%,  $p < 0,05$ ). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel (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 přípravku Enbrel jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg Enbrel 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 50 mg/ml byla shledána bioekvivalentní dvěma simultánně podaným injekcím po 25 mg/ml.

#### *Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou*

Účinnost přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel (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	Enbrel <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>

a: 25 mg přípravkem Enbrel 2x týdně s.c.

b:  $p < 0,001$ , Enbrel versus placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel versus placebo

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Enbrel, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsíců léčeni. Enbrel byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ( $p < 0,001$ ) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem Enbrel a na společné podávání přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS  $\leq 0,5$ ), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73% vs. 47%,  $p \leq 0,001$ ). Účinek přípravku Enbrel na radiografickou progresi u pacientů, kteří pokračovali v léčení během druhého roku, přetrvával. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

### STŘEDNÍ HODNOTA (SE) ROČNÍ ZMĚNY VÝCHOZÍCH HODNOT V CELKOVÉM SHARPOVĚ SKÓRE

Doba	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 měsíců	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SE = standardní chyba

a.  $p = 0,0001$ .

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

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

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 přípravkem Enbrel u ankylozující spondylitidy byla hodnocena ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku Enbrel 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem Enbrel. 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 přípravku Enbrel (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 přípravkem Enbrel ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

<b>ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII</b>		
	Procento pacientů	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 týdny	22	46 <sup>a</sup>
3 měsíce	27	60 <sup>a</sup>
6 měsíců	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 týdny	7	24 <sup>a</sup>
3 měsíce	13	45 <sup>a</sup>
6 měsíců	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2 týdny	2	12 <sup>b</sup>
3 měsíce	7	29 <sup>b</sup>
6 měsíců	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0,001, Enbrel versus placebo		
b: p = 0,002, Enbrel versus placebo		

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými přípravkem Enbrel byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. 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 přípravkem Enbrel (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 nespĺňovali 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 přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo n=106 až 109*	Enbrel 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 úplné údaje pro každý cílový parametr

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

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

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel (n=95) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem (n=105) (p<0,001). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek Enbrel 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

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

Klinická odpověď u pacientů s onemocněním nr-AxSpa, kterým byl podáván přípravek Enbrel, byla zjevná při první návštěvě (2 týdny) a přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života

související se zdravím a tělesnými funkcemi rovněž přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Údaje z těchto 2 let neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění. V týdnu 104 progredovalo 8 pacientů do stupně 2 bilaterálního skóre RTG páteře podle modifikovaných Newyorských kritérií, svědčící pro axiální formu spondyloartrózie.

### Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby přípravkem Enbrel 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 spondyloartrózie (ASAS) pro axiální spondyloartrózu (avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní zánět 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 Enbrel 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 účinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po vysazení přípravku Enbrel. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba přípravkem Enbrel 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 Enbrel došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*

Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel (n = 57) nebo placebo (n = 55) 2 x 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. Enbrel byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1 x týdně, 25 mg 2 x týdně nebo 50 mg 2 x týdně. V období prvních 12 týdnů dvojité zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek přípravku Enbrel. Po 12 týdnech léčeni začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek Enbrel (25 mg 2 x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

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

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, 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 n = 166 týden 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 týden 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 týden 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2xtýdně n = 162 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 162 týden 24 <sup>a</sup>	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 <sup>a</sup>		25 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 196 týden 12		50 mg 1xtýdně n = 96 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 90 týden 24 <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

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



---

jednou týdně.

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

U pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří dostávali Enbrel, 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 příhody spojené s psoriázou. Existují některé důkazy podporující prospěšnost opakované terapie přípravkem Enbrel u pacientů, kteří od počátku odpovídají na léčení.

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

Ve studii 4 měla přípravkem Enbrel léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (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 Enbrel 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 přípravku Enbrel*

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.

U pacientů léčených schválenými dávkami etanerceptu v klinických studiích po dobu až 12 měsíců byl kumulativní výskyt protilátek proti etanerceptu přibližně následující: 6% pacientů s revmatoidní artritidou, 7,5% pacientů s psoriatickou artritidou, 2% pacientů s ankylozující spondylitidou, 7% pacientů s psoriázou, 9,7 % dětských pacientů s ložiskovou psoriázou a 4,8 % pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Podíl osob, u kterých se vyvinuly protilátky proti etanerceptu v dlouhodobých klinických studiích (trvajících až 3,5 roku), se s časem podle očekávání zvyšoval. Přesto však vzhledem k jejich přechodnému charakteru, byla u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriázou incidence protilátek zjištěných v každém hodnoceném okamžiku typicky méně než 7%.

V dlouhodobé studii u pacientů s psoriázou, ve které pacienti dostávali 50 mg etanerceptu dvakrát týdně po dobu 96 týdnů, byl v každém hodnoceném okamžiku pozorován výskyt protilátek do přibližně 9%.

## Pediatrická populace

### *Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravku Enbrel nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30), charakterizované jako zlepšení o  $\geq 30\%$  ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o  $\geq 30\%$  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  $\geq 30\%$  ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o  $\geq 30\%$  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 přípravkem Enbrel ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ( $p=0,007$ ). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem Enbrel průměrně  $\geq 116$  dnů do znovuvzplanutí 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 přípravkem Enbrel od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel v monoterapii ( $n=103$ ), přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 entesitidou (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 Enbrel, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem Enbrel po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem Enbrel (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 Enbrel 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčení přípravkem Enbrel. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém použití u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatričtí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Účinnost přípravku Enbrel byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 211 dětskými pacienty ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou sPGA skóre  $\geq 3$ , zahrnujících  $\geq 10\%$  BSA a PASI  $\geq 12$ ). Vybraní pacienti měli v anamnéze fototerapii nebo celkovou terapii, nebo neodpovídali dostatečně na lokální terapii.

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

#### **Výsledky ložiskové psoriázy u dětí po 12 týdnech**

	<b>Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 zaznamenalo významně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem Enbrel. Při pokračující léčbě odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 délce až 2 roky následující po výše uvedené 48 týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s užíváním přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel zdravým dobrovolníkům dosahovala  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou byla  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$ .

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg přípravku Enbrel jednou týdně (n=21) vs. 25 mg Enbrel 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 mgh/l vs. 316 mgh/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 AUC<sub>s</sub> etanerceptu 466  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 50 mg Enbrel jednou týdně (n=154) a 474  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 25 mg Enbrel 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 vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku Enbrel 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 eliminována 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 osoby

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 Enbrel podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/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 přípravkem Enbrel nebyla zjevná žádná dávku limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií *in vitro* a *in vivo* je přípravek Enbrel považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální toxicity nebyly s přípravkem Enbrel provedeny v důsledku zjištění vzniku neutralizujících protilátek u hlodavců.

Přípravek Enbrel nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1000 mg/kg intravenózně.

Přípravek Enbrel 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**

Sacharosa  
Chlorid sodný  
Arginin-hydrochlorid  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát 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**

30 měsíců

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero obsahující předplněnou injekční stříkačku Enbrel s 25 mg etanerceptu. Stříkačka uvnitř pera je z čirého skla typ I s jehlou z nerezavějící oceli velikost 27, krytkou jehly z pryže a táhla z plastické hmoty. Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Krabička obsahuje 4, 8 nebo 24 předplněných per Enbrel se 4, 8 nebo 24 alkoholovými tampony. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero obsahující předplněnou injekční stříkačku Enbrel s 50 mg etanerceptu. Stříkačka uvnitř pera je z čirého skla typ I s jehlou z nerezavějící oceli velikost 27, krytkou jehly z pryže a táhla z plastické hmoty. Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Krabička obsahuje 2, 4 nebo 12 předplněných per Enbrel se 2, 4 nebo 12 alkoholovými tampony. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Návod k použití a zacházení

Před použitím počkejte, než Enbrel v předplněném peru pro jedno použití dosáhne pokojové teploty (přibližně 15 až 30 minut). Po dobu, než předplněné pero dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Při pohledu přes inspekční okno má být roztok čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý 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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

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

Datum první registrace: 3. února 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 26. listopadu 2009

## **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

ENBREL 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok pro pediatrické použití

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg etanerceptu. Po rekonstituci roztok obsahuje 10 mg/ml etanerceptu.

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ováří čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek je bílý. Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartrity (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartrity 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 entesitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

#### Ložisková psoriáza u dětí

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčení přípravkem Enbrel má být zahájeno a prováděno pod dohledem lékaře specializovaného na diagnostikování a léčbu juvenilní idiopatické artritidy nebo ložiskové psoriázy u dětí. Pacienti léčení přípravkem Enbrel mají dostat kartu pacienta.



## Dávkování

### *Zvláštní populace*

Porucha funkce ledvin a jater

Nevyžaduje se úprava dávek.

### Pediatrická populace

10 mg balení je určeno pro pediatrické pacienty, kterým se předepisuje dávka 10 mg nebo méně. Jedna injekční lahvička přípravku Enbrel 10 mg se musí použít k jednorázovému podání pro jednoho pacienta a zbytek injekční lahvičky se musí zlikvidovat.

### *Juvenilní idiopatická artritida*

Doporučená dávka přípravku je 2x týdně 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.

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 ve věku do 2 let v indikaci juvenilní idiopatické artritidy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

### *Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)*

Doporučená dávka přípravku 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, by měla být terapie ukončena.

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Enbrel, 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 ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

## Způsob podání

Přípravek Enbrel je podáván subkutánní injekcí. Enbrel prášek pro přípravu injekčního roztoku musí být před použitím rekonstituován v 1 ml rozpouštědla (viz bod 6.6).

Úplný návod na přípravu a podání rekonstituovaného přípravku Enbrel je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

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 Enbrel nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace obchodní název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Infekce

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

Při používání přípravku Enbrel 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 Enbrel rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek Enbrel vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Enbrel pacientům, kteří mají v anamnéze opakovanou nebo chronickou infekci nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispozici k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

##### Tuberkulóza

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

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

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

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

##### Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčení souběžně antagonisty TNF včetně přípravku Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

### Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Enbrel má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

### Současná léčba podávání přípravku Enbrel s anakinrou

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

### Současná léčba podávání přípravku Enbrel s abataceptem

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

### Alergické reakce

Běžně byly pozorovány alergické reakce spojené s podáváním přípravku Enbrel. Při používání přípravku Enbrel alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Enbrel musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

Pryžový kryt (uzávěr) hrotu injekční stříkačky s rozpouštědlem obsahuje latex (suchá přírodní pryž), který může způsobit hypersenzitivní reakce, když s ním manipulují osoby se známou nebo možnou citlivostí na latex nebo když je takovým osobám přípravek Enbrel podáván.

### Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně přípravku Enbrel, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem Enbrel 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 Enbrel a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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, plíc a lymfomu) (viz bod 4.8).

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící smrtí, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie  $\leq$  18 let), včetně přípravku Enbrel. 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 přípravku Enbrel, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

#### Očkování

Současně s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

Ve dvojitě 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 Enbrel, 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 Enbrel. Klinický význam tohoto jevu není známý.

#### Tvorba autoprotilátek

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

#### Hematologické reakce

U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anemie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Enbrel, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Enbrel a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení, bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být Enbrel vysazen.

## Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Enbrel 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 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace přípravku Enbrel a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku Enbrel byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný Enbrel nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku Enbrel v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla stanovena.

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

## Renální a jaterní nedostatečnost

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo hepatální nedostatečností. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

## Městnavé srdeční selhání

Lékaři mají být opatrní při používání přípravku Enbrel u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravky Enbrel. 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 přípravku Enbrel při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

## Alkoholická hepatitida

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

## Wegenerova granulomatóza

Placebem kontrolovaná studie, v níž bylo 89 dospělých pacientů léčeno přípravkem Enbrel a standardní terapií (zahrnující cyklofosamid nebo methotrexát a glukokortikoidy) v průměru po dobu 25 měsíců, neprokázala účinnost přípravku Enbrel při léčení Wegenerovy granulomatózy. U pacientů

léčených přípravkem Enbrel byl signifikantně vyšší výskyt různých typů malignit (jiných než kožních) než v kontrolní skupině. Enbrel se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy.

#### Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší osoby*

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

##### *Pediatrická populace*

##### Očkování

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Současná léčba s anakinrou

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

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

#### Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a přípravku Enbrel 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 Enbrel, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 3 týdny po ukončení léčby přípravkem Enbrel.

### 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 jedné 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 lékům (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 nevyplynulo 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel. 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 Enbrel 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 fertilitu a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

##### *Pediatrická populace*

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

Nežádoucí příhody u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou byly celkově obdobné, co do typu a frekvence, jako u dospělých pacientů (viz níže Nežádoucí účinky u dospělých). Rozdíly od dospělých 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 pediatrické populace. Hlášené závažné nežádoucí příhody zahrnovaly plané neštovice se známkami a příznaky aseptické meningitidy, vyléčené bez následků (viz také bod 4.4), apendicitidu, gastroenteritidu, depresi/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 přípravkem Enbrel (část I otevřená fáze) a frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12měsíční otevřené pokračování terapie. Druhy a poměr všech nežádoucích příhod (včetně infekcí) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 příhody jako v předchozích studiích u dospělých s ložiskovou psoriázou.

##### *Dospělá populace*

Nežádoucí účinky u dospělých

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 přípravkem Enbrel byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek Enbrel, 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 přípravkem Enbrel. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Méně časté <math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Vzácné <math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Velmi vzácné <math>&lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce 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, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů) <sup>†</sup>
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoantitěl*	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 demyelinizační stavy, 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), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
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, psoriatiiformní vyrážka	Stevensonův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus 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.

† Viz výše podkapitola “Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou”

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění*

V klinických studiích zahrnujících 4114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem Enbrel přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční 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 přípravkem Enbrel přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvajících déle než 2 roky bylo u pacientů léčených přípravkem Enbrel hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 léčeni buď jenom přípravkem Enbrel, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku Enbrel s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem Enbrel 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 Enbrel může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním přípravku Enbrel byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (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 přípravkem Enbrel 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-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 léčených dospělých 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 přípravkem Enbrel 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 radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem Enbrel ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem Enbrel počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem Enbrel 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 anemie*

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, 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 přípravkem Enbrel a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem Enbrel, 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

Souhrn bezpečnostního profilu, viz výše

### 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 přípravku Enbrel 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku Enbrel.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

### Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou anebo 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 tří studií u juvenilní idiopatické artritidy, z jedné studie na dětských pacientech s ložiskovou psoriázou, ze čtyř studií na dospělých s revmatoidní artritidou a ze čtyř studií na dospělých s ložiskovou psoriázou.

### Pediatrická populace

#### *Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel byla hodnocena ve studii sestávající ze 2 částí u 69 dětí s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly rozličné typy počátku juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se střední až závažnou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, refrakterní na léčbu nebo s intolerancí terapie methotrexátem; pacienti zůstali na stabilní dávce jednoho nesteroidního antirevmatika a/nebo na prednisonu (< 0,2 mg/kg/den, maximálně však 10 mg). V části I všichni pacienti dostali Enbrel v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2x týdně. V části II pacienti s klinickou odpovědí byli v devadesátém dni randomizováni a zůstali buď na přípravku Enbrel nebo dostávali placebo po 4 měsíce a posuzovalo se u nich znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítek ACR Pedi 30 definovaného jako zlepšení o minimálně 30 % ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o 30 a více procent maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyhodnocení a hodnota sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o nejméně 30 % ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení nejméně o 30 % maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA a minimálně 2 aktivní klouby.

V části I studie vykázalo 51 z 69 pacientů (74 %) klinickou odpověď a pokračovalo do části II. V této části studie bylo u 6 z 25 pacientů (24 %), kteří pokračovali v léčbě přípravkem Enbrel, pozorováno vzplanutí nemoci ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo (p=0,007).

Od zahájení části II studie byl střední čas vzplanutí nemoci  $\geq$  116 dnů ve skupině léčené přípravkem Enbrel a 28 dnů ve skupině, které bylo podáváno placebo. Z pacientů, u kterých byla zaznamenána klinická odpověď 90. den a vstoupili do části II, se někteří pacienti z těch, kteří zůstali na přípravku Enbrel, nadále zlepšovali od 3. do 7. měsíce, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel v monoterapii (n=103), přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 entesitidou (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 Enbrel, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem Enbrel po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem Enbrel (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 užívatí přípravek Enbrel 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 Enbrel byl 190 dnů. Opakovaně bylo léčeno 13 pacientů 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 přípravkem Enbrel u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem Enbrel. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatričtí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Účinnost přípravku Enbrel byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 211 dětskými pacienty ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou sPGA skóre  $\geq 3$ , zahrnujících  $\geq 10\%$  BSA a PASI  $\geq 12$ ). Vybraní pacienti měli v anamnéze fototerapii nebo celkovou terapii, nebo neodpovídali dostatečně na lokální terapii.

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

#### **Výsledky ložiskové psoriázy u dětí po 12 týdnech**

	<b>Enbrel 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 12týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek Enbrel 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 zaznamenalo významně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem Enbrel. Při pokračující léčbě odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 délce až 2 roky následující po výše uvedené 48týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s



užíváním přípravku Enbrel byly obecně srovnatelné s původní 48 týdenní studií a neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění.

#### *Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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). Přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: Enbrel 62% a 59%, placebo 23% a 11% po 3 a 6 měsících; ACR 50: Enbrel 41% a 40%, placebo 8% a 5% po 3 a 6 měsících;  $p < 0,01$  Enbrel vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ARC 20 a ACR 50).

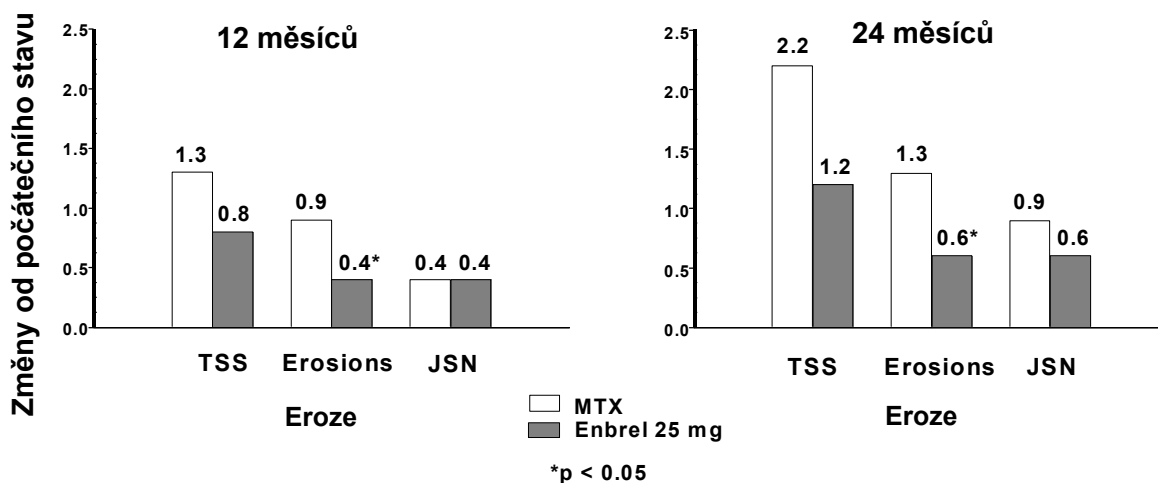
Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel se klinická odpověď obvykle dostavila během 1-2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčby 10 mg přípravku Enbrel byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem Enbrel byly významně 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 přípravkem Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

Po ukončení podávání přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel podáván bez přerušení. V otevřené studii dlouhodobého podávání přípravku Enbrel bez přerušení byla pozorována přetrvávající odpověď po dobu až 10 let.

Účinnost přípravku Enbrel byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. Enbrel byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2x 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 JSN (Joint Space Narrowing Score). Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. Enbrel v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících Enbrel v dávce 25 mg významně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem Enbrel v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

## RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ PŘÍPRAVKU ENBREL vs. METHOTREXÁT 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 přípravkem Enbrel (2x týdně 25 mg), nebo samotným methotrexátem (7,5 – 20 mg za týden, střední dávka 20 mg) nebo kombinací Enbrel a methotrexát.

Pacienti léčení kombinací Enbrel 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 přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

### VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexát (n = 231)
<b>Odpovědi ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>DAS</b>			
Základní skóre <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remise <sup>c</sup>	14%	18%	37%†,ϕ
<b>HAQ</b>			
Základní	1,7	1,7	1,8
52. týden	1,1	1,0	0,8†,ϕ

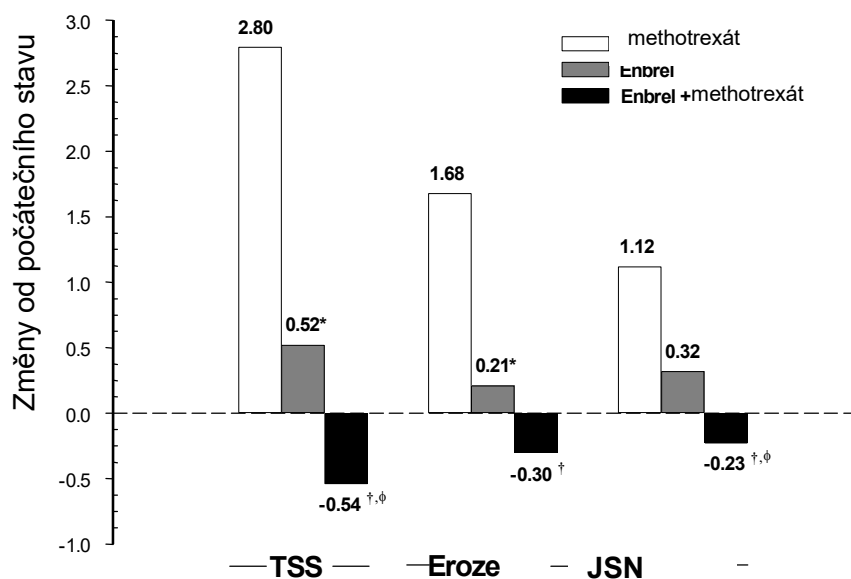
a: Pacienti, kteří nedokončili 12 měsíců ve studii, byli považováni za na léčbu neodpovídající.

## VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexát (n = 231)
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.			
c: Remise je definována jako DAS <1,6			
Párové porovnání p-hodnot: † = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. methotrexát a			
φ = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel.			

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

### RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL 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 Enbrel vs. methotrexát, † = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. methotrexát a φ = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel.

Signifikantní výhody pro přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresse (změna TSS “≤ 0,5) v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem Enbrel a samotným methotrexátem (62%, 50% a 36%, p<0,05). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní (p<0,05). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčeni ve studii, byly podíly pacientů bez progresse v jednotlivých skupinách 78%, 70% a 61%.

Bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku Enbrel (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 přípravku Enbrel jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg Enbrel 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů přípravku Enbrel 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 ložiskovou psoriázou*

Enbrel 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 léčení, pokud byli léčeni minimálně jedním ze tří nejvýznamnějších dostupných způsobů celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 Indexu 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 přípravku Enbrel (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. Enbrel 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 přípravku Enbrel. Po 12 týdnech léčení začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek Enbrel (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

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

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, 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 n = 166 týden 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 týden 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 týden 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2xtýdně n = 162 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 162 týden 24 <sup>a</sup>	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 <sup>a</sup>		25 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 196 týden 12		50 mg 1xtýdně n = 96 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 90 týden 24 <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 ≤ 0,0001 porovnávalo s placebem

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

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

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

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

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (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 Enbrel 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 přípravku Enbrel*

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.

U pacientů léčených schválenými dávkami etanerceptu v klinických studiích po dobu až 12 měsíců byl kumulativní výskyt protilátek proti etanerceptu přibližně následující: 6% pacientů s revmatoidní artritidou, 7,5% pacientů s psoriatickou artritidou, 2% pacientů s ankylozující spondylitidou, 7% pacientů s psoriázou, 9,7 % dětských pacientů s ložiskovou psoriázou a 4,8 % pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Podíl osob, u kterých se vyvinuly protilátky proti etanerceptu v dlouhodobých klinických studiích (trvajících až 3,5 roku), se s časem podle očekávání zvyšoval. Přesto však vzhledem k jejich přechodnému charakteru, byla u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriázou incidence protilátek zjištěných v každém hodnoceném okamžiku typicky méně než 7%.

V dlouhodobé studii u pacientů s psoriázou, ve které pacienti dostávali 50 mg etanerceptu dvakrát týdně po dobu 96 týdnů, byl v každém hodnoceném okamžiku pozorován výskyt protilátek do přibližně 9%.

## **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.

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin

I když po podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita eliminována 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.

### Pediatrická populace

#### *Pediatřičtí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

V klinické studii byl Enbrel podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Střední hodnoty sérových koncentrací 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.

#### *Pediatřičtí 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.

## Dospělí

### *Absorpce*

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jednotlivé dávce dosahuje maximální koncentrace 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 přípravku Enbrel zdravým dobrovolníkům dosahovala  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou byla  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$ .

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg přípravku Enbrel jednou týdně (n=21) vs. 25 mg Enbrel 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 mgh/l vs. 316 mgh/l. V otevřené jednodávkové dvouřezimové zkřížené studii na zdravých dobrovolnících byl shledán etanercept podávaný v jednotlivé injekci 50 mg/ml bioekvivalentním se dvěma jednotlivými injekcemi po 25 mg/ml podanými současně.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC<sub>s</sub> etanerceptu 466  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 50 mg Enbrel jednou týdně (n=154) a 474  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 25 mg Enbrel 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 vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku Enbrel 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.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Přípravek Enbrel nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1000 mg/kg intravenózně.

Přípravek Enbrel 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**

#### Prášek

Mannitol (E421),  
Sacharosa  
Trometamol

#### Rozpouštědlo

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

Z mikrobiologického hlediska musí být jednou rekonstituovaný léčivý přípravek použit okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

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

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 2 ml) s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a krytkou z plastické hmoty. Přípravek Enbrel se dodává v předplněných injekčních stříkačkách obsahujících vodu na injekci. Stříkačky jsou ze skla typu I. Kryt stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (latex) (viz bod 4.4). Balení obsahuje 4 injekční lahvičky přípravku Enbrel, 4 předplněné injekční stříkačky obsahující vodu na injekci, 4 jehly, 4 adaptéry na lahvičku a 8 alkoholových tamponů.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### Návod k použití a zacházení

Enbrel se před použitím rekonstruuje v 1 ml vody pro přípravu injekcí a podá se subkutánní injekcí. Roztok má být čirý a bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez kousků, vloček nebo mechanických částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je normální. Enbrel by se neměl použít, pokud se veškerý bílý prášek nerozpustí do 10 min. Pokud se to stane, použijte jinou lahvičku.

Úplný návod na přípravu a podání rekonstituované injekční lahvičky přípravku Enbrel 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/99/126/022

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

Datum první registrace: 3. února 2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. listopadu 2009

#### **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

Enbrel 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Enbrel 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enbrel 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Jedna zásobní vložka pro dávkovací zařízení obsahuje 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Jedna zásobní vložka pro dávkovací zařízení 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 ováří čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

Enbrel 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.

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

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

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

#### Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Léčba polyartritidy (positivní 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 entesitidou 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

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Enbrel 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 (AS)*

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

#### *Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

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

### Ložisková psoriáza

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

### Ložisková psoriáza u dětí

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Přípravek Enbrel v zásobní vložce pro dávkovací zařízení je k dispozici v silách 25 mg a 50 mg. Jiná balení přípravku Enbrel jsou k dispozici v silách 10 mg, 25 mg a 50 mg.

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

Doporučenou dávku představuje 25 mg přípravku Enbrel podaného 2x týdně. Alternativně 50 mg podaných jednou týdně bylo stanoveno jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

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

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně nebo 50 mg podaných jednou týdně.

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

### *Ložisková psoriáza*

Doporučená dávka je 25 mg přípravku Enbrel podaná 2x týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Enbrel 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 žádnou odpověď po 12 týdnech, má být terapie ukončena. Je-li indikována opakovaná léčba, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2x 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 podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

#### *Pediatrická populace*

Dávkování přípravku Enbrel je u dětských pacientů založeno na jejich tělesné hmotnosti. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg by měla být podána přesná dávka na 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, předplněném peru nebo zásobní vložce pro dávkovací zařízení.

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

#### Juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka přípravku 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 ve věku do 2 let v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

#### *Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)*

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Enbrel, 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 ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

## Způsob podání

### Subkutánní podání

Celý obsah (0,5 ml pro dávku o síle 25 mg nebo 1 ml pro dávku o síle 50 mg) zásobní vložky pro dávkovací zařízení je nutno podat pouze pomocí injektoru SMARTCLIC pro subkutánní injekci. Vhodnými místy pro injekci jsou břicho, horní část stehen nebo – pouze v případě podání pečovatelem – vnější oblast horní části paže.

Injekční roztok přípravku Enbrel v zásobní vložce pro dávkovací zařízení je určen pro jednorázové použití se zařízením SMARTCLIC. Po řádném nácviku injekční techniky si pacienti mohou injekci aplikovat sami pomocí zařízení SMARTCLIC s jednorázovou zásobní vložkou pro dávkovací zařízení, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a pacient bude následně dle potřeby lékařem sledován. Lékař má s pacientem probrat, který způsob podání injekce je nejvhodnější.

Při aplikaci je nutno dodržovat návod k použití uvedený na konci příbalové informace a v uživatelské příručce dodávané se zařízením SMARTCLIC (viz bod 6.6). 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 Enbrel nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace obchodní název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Infekce

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

Při používání přípravku Enbrel 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, plísňe, 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 Enbrel rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek Enbrel vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy včetně miliární a extrapulmonální tuberkulózy.

Před zahájením léčení musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy, tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření do 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 Enbrel zahájit. Pokud je diagnostikována inaktivní (latentní) tuberkulóza, antituberkulózní léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před začátkem terapie přípravkem Enbrel a v souladu s místními doporučeními. V takovém případě je třeba velmi pečlivě zhodnotit poměr přínosu/rizika terapie přípravkem Enbrel.

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Enbrel 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 léčení souběžně antagonisty TNF včetně přípravku Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

## Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Enbrel má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

## Současná léčba s anakinrou

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

## Současná léčba s abataceptem

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

## Alergické reakce

Běžně byly pozorovány alergické reakce spojené s podáváním přípravku Enbrel. Při používání

přípravku Enbrel alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Enbrel musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

Kryt jehly zásobní vložky pro dávkovací zařízení obsahuje latex (suchá přírodní pryž), který může při manipulaci s krytem nebo při podání přípravku Enbrel vyvolat hypersenzitivní reakce u osob se známou nebo možnou přecitlivělostí na latex.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky v zásobní vložce pro dávkovací zařízení obsahuje latex (suchá přírodní pryž). Pacienti nebo pečovatelé musí před použitím přípravku Enbrel kontaktovat svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka, pokud bude s krytem jehly manipulovat nebo bude přípravek Enbrel dostávat osoba se známou nebo možnou hypersenzitivitou (alergií) na latex.

### Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně přípravku Enbrel, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem Enbrel 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 Enbrel a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel u pacientů se sníženou imunitou nebyla hodnocena.

### Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

#### *Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)*

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

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící smrtí, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie ≤ 18 let), včetně přípravku Enbrel. 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 přípravku Enbrel, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

### Očkování

Současně s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel. Ve dvojitě 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 Enbrel, 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 Enbrel. Klinický význam tohoto jevu není známý.

### Tvorba autoprotilátek

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

### Hematologické reakce

U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anemie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Enbrel, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Enbrel a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení, bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být Enbrel vysazen.

### Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům a bezpečnostní profil přípravku Enbrel byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný Enbrel nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku Enbrel v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla stanovena.

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



### Renální a jaterní nedostatečnost

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo jaterní nedostatečností. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

### Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Enbrel u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravek Enbrel. 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 přípravku Enbrel při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Enbrel.

### Alkoholická hepatitida

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

### Wegenerova granulomatóza

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

### Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

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

#### *Pediatrická populace*

#### Očkování

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

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mohou být informováni, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Současná léčba s anakinrou

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

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

### Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a přípravku Enbrel 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 Enbrel, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou léčenou buď samotným přípravkem Enbrel, 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 přípravku Enbrel 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 3 týdny po ukončení léčby přípravkem Enbrel.

### 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 jedné 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 lékům (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 nevyplývá 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel. 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 Enbrel 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 fertilitu a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn 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 přípravkem Enbrel byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek Enbrel, 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 přípravkem Enbrel. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených přípravkem Enbrel se také vyskytla hlášení o různých typech malignit včetně karcinomu prsu, plic, kůže 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 přípravku Enbrel se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Méně časté <math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Vzácné <math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Velmi vzácné <math>&lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce 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, leukémie		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 cytoplazmatickým i protilátkami)	Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmu), sarkoidóza		Zhoršení příznaků dermatomyositidy

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			Demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované demyelinizační stavy, 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), 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, psoriatiformní vyrážka	Stevensonův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus erythematodes, subakutní kožní lupus erythematodes, lupus-like syndrom		
Poruchy ledvin a močových cest				Glomerulonefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, erytému,	Pyrexie				

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	svědění, bolesti, otoku)*					

\*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 přípravkem Enbrel přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční 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 přípravkem Enbrel přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvajících déle než 2 roky bylo u pacientů léčených přípravkem Enbrel hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel bylo ve dvojité 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémi, 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 přípravkem Enbrel, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku Enbrel s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Enbrel a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem Enbrel 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 Enbrel může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním přípravku Enbrel byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (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 přípravkem Enbrel 0,09 %. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-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 léčených dospělých 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 přípravkem Enbrel 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 radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem Enbrel ve srovnání s 0 % ve skupině placebo). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem Enbrel počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem Enbrel 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 biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

#### *Pancytopenie a aplastická anemie*

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, 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 přípravkem Enbrel a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem Enbrel a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod 1 000/mm<sup>3</sup>). U jednoho pacienta s neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

#### *Zvýšené hladiny jaterních enzymů*

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

#### *Autoimunitní hepatitida*

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

#### Pediatrická populace

##### *Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou*

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

Infekce pozorované v klinických studiích u pacientů ve věku 2–18 let s juvenilní idiopatickou artritidou byly obecně lehkého až středně těžkého typu a odpovídaly infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pacientů pediatrické 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 přípravkem Enbrel (část I otevřená fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 trávající 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 klinických 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 přípravku Enbrel 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku Enbrel.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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 nezasažené 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. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

#### Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou anebo 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 biologické odpovědi řízené dalšími molekulami, které jsou indukované nebo regulovány prostřednictvím TNF (např. cytokiny, adhezivní molekuly nebo proteinázy).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Tato část popisuje údaje ze čtyř randomizovaných kontrolovaných studií u dospělých s revmatoidní artritidou, z jedné studie u dospělých s psoriatickou artritidou, z jedné studie u dospělých s ankylozující spondylitidou, ze dvou studií 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 dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

#### *Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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). Přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: Enbrel 62 % a 59 %, placebo 23 % a 11 % po 3 a 6 měsících; ACR 50: Enbrel 41 % a 40 %, placebo 8 % a 5 % po 3 a 6 měsících;  $p < 0,01$  Enbrel vs. Placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ARC 20 a ACR 50).

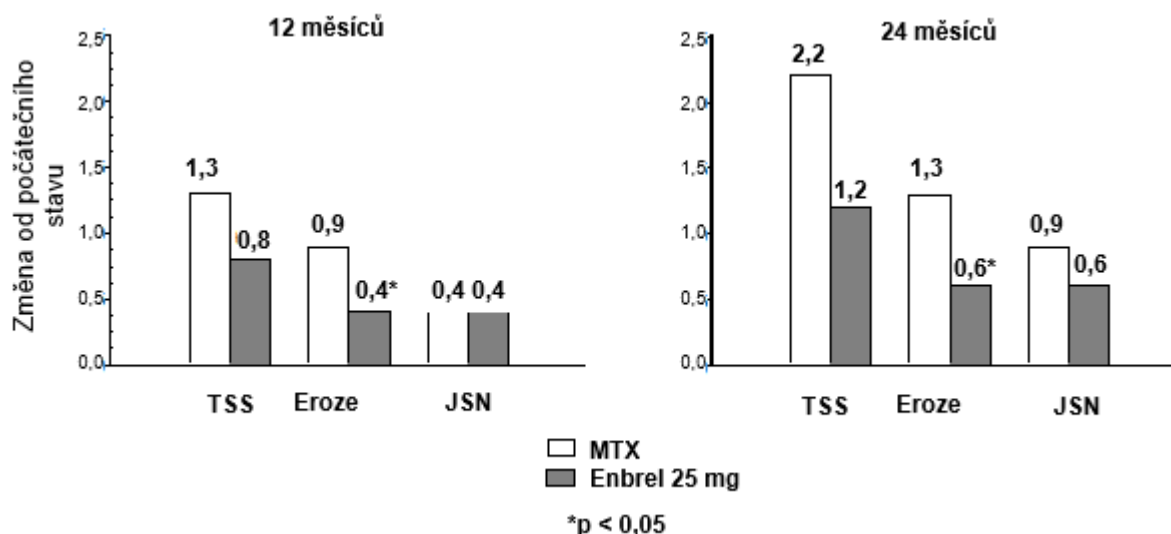
Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel se klinická odpověď obvykle dostavila během 1–2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg přípravku Enbrel byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem Enbrel byly významně 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 přípravkem Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

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

Účinnost přípravku Enbrel byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčení methotrexátem. Enbrel byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2x 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 přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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. Enbrel v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících Enbrel v dávce 25 mg významně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem Enbrel v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

## RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ PŘÍPRAVKU ENBREL VS. METHOTREXÁT U PACIENTŮ S REVMAOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ DO 3 LET



V jiné dvojité 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 přípravkem Enbrel (2x týdně 25 mg), nebo samotným methotrexátem (7,5–20 mg za týden, střední dávka 20 mg), nebo kombinací Enbrel a methotrexát.

Pacienti léčení kombinací Enbrel 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 přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

### VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL VS. METHOTREXÁT VS. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMAOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

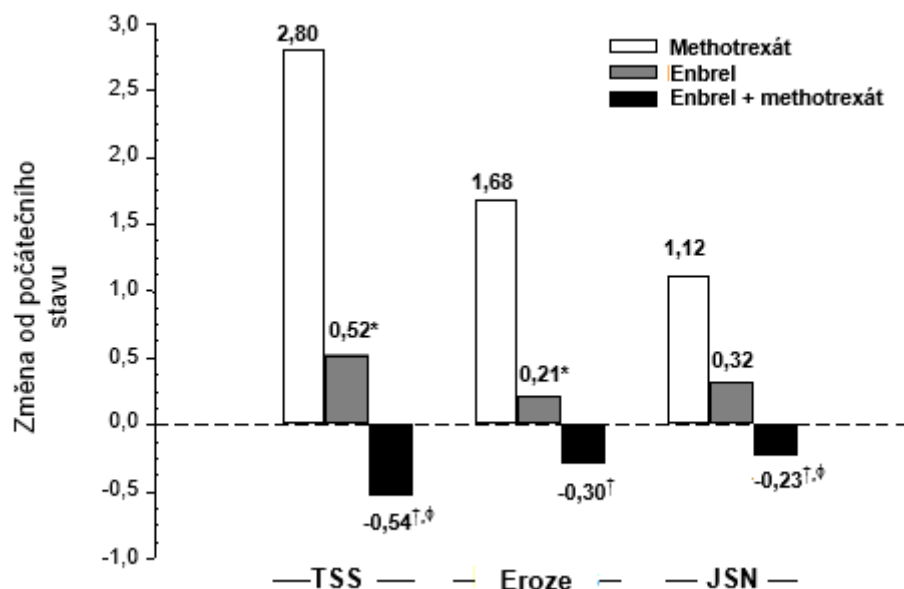
Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexát (n = 231)
<b>Odpovědi ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % <sup>†,ϕ</sup>
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % <sup>†,ϕ</sup>
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % <sup>†,ϕ</sup>
<b>DAS</b>			
Základní skóre <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remise <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Základní	1,7	1,7	1,8
52. týden	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

## VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL VS. METHOTREXÁT VS. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexát (n = 231)
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 Enbrel + methotrexát vs. Methotrexát a $\phi$ = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel.			

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

### RADIOGRAFICKÁ PROGRESE: POROVNÁNÍ ENBREL VS. METHOTREXÁT VS. ENBREL 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 Enbrel vs. Methotrexát, † = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Methotrexát a  $\phi$  = p < 0,05 k porovnání Enbrel + methotrexát vs. Enbrel

Signifikantní výhody pro přípravek Enbrel v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresse (změna TSS ≤ 0,5) v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem Enbrel a samotným methotrexátem (62 %, 50 % a 36 %, p < 0,05). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem Enbrel a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní (p < 0,05). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčení ve studii, byly podíly pacientů bez progresse v jednotlivých skupinách 78 %, 70 % a 61 %.

Bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku Enbrel (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 přípravku Enbrel jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg přípravku Enbrel 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů přípravku Enbrel byly porovnatelné v 8. týdnu v ovlivnění známek a příznaků revmatoidní artritidy; údaje z 16. týdne neukázaly komparabilitu (non-inferiorita) těchto dvou režimů. Jednotlivá injekce přípravku Enbrel 50 mg/ml byla shledána bioekvivalentní dvěma simultánně podaným injekcím po 25 mg/ml.

#### *Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou*

Účinnost přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel (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 PSORIATICOU ARTRITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII**

Odpověď psoriatické artritidy	Procento pacientů	
	Placebo n = 104	Enbrel <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>

a: 25 mg přípravku Enbrel 2x týdně s.c.

b:  $p < 0,001$ , Enbrel versus placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel versus placebo

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Enbrel byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsíců léčeni. Enbrel byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ( $p < 0,001$ ) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem Enbrel a na společné podávání přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel vyšší procento pacientů bez progresie (změna TSS  $\leq 0,5$ ) než ve srovnávací skupině léčené placebem (73 % vs. 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Účinek přípravku Enbrel na radiografickou progresi u pacientů, kteří pokračovali v léčení během druhého roku, přetrvával. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

#### STŘEDNÍ HODNOTA (SE) ROČNÍ ZMĚNY VÝCHOZÍCH HODNOT V CELKOVÉM SHARPOVĚ SKÓRE

Doba	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 měsíců	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SE = standardní chyba

a.  $p = 0,0001$ .

Léčení přípravkem Enbrel 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 přípravku Enbrel u pacientů s chorobou podobnou ankylozující spondylitidě a s mutilující artritidou doprovázející psoriatické artropatie.

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie 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 přípravku Enbrel u ankylozující spondylitidy byla hodnocena ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku Enbrel 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem Enbrel. Nejzrosáhlejší 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 přípravku Enbrel (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 50procentní, resp. 70procentní zlepšení použita stejná kritéria.

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

<b>ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII</b>		
	Procento pacientů	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 týdny	22	46 <sup>a</sup>
3 měsíce	27	60 <sup>a</sup>
6 měsíců	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 týdny	7	24 <sup>a</sup>
3 měsíce	13	45 <sup>a</sup>
6 měsíců	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70:		
2 týdny	2	12 <sup>b</sup>
3 měsíce	7	29 <sup>b</sup>
6 měsíců	5	28 <sup>b</sup>
a: p < 0,001, Enbrel versus placebo		
b: p = 0,002, Enbrel versus placebo		

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými přípravkem Enbrel byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. 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 přípravku Enbrel (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel u pacientů s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou (nr-AxSpa) byla hodnocena v randomizované, 12týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie hodnotila 215 dospělých pacientů (modifikovaná populace určená k léčbě „intent-to-treat“) s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace ASAS pro axiální spondylartritidu, avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. V dvojitě zaslepeném období dostávali pacienti přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo n = 106 až 109*	Enbrel 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 úplné údaje pro každý cílový parametr

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  a c:  $< 0,05$ , v daném pořadí, mezi přípravkem Enbrel a placebem

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek Enbrel 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 přípravkem Enbrel ( $n = 95$ ) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek Enbrel 4,64 u SIJ ( $n = 153$ ) a 1,40 u páteře ( $n = 154$ ).

Přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel, byla zjevná při první návštěvě (2 týdny) a přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života související se zdravím a tělesnými funkcemi rovněž přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Údaje z těchto 2 let neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění. V týdnu 104 progredovalo 8 pacientů do stupně 2 bilaterálního skóre RTG páteře podle modifikovaných Newyorských kritérií, svědčící pro axiální formu spondyloartropatie.

### Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby přípravkem Enbrel 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), mělo pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní zánět 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 a dostávalo v 1. období nezaslepeně přípravek Enbrel 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 účinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po vysazení přípravku Enbrel. U pacientů, u nichž došlo k vzplanutí, byla léčba přípravkem Enbrel 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 Enbrel došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*

Enbrel 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 přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel s jinými způsoby celkové terapie. 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 přípravku Enbrel ( $n = 57$ ) 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. Enbrel byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1x 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 přípravku Enbrel. Po 12 týdnech léčby začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek Enbrel (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

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

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem Enbrel 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 přípravkem Enbrel, 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 n = 166 týden 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 týden 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 týden 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2x týdně n = 162 týden 12	50 mg 2x týdně n = 162 týden 12	25 mg 2x týdně n = 164 týden 12	50 mg 2x týdně n = 164 týden 12		25 mg 2x týdně n = 196 týden 12	50 mg 2x týdně n = 196 týden 12		50 mg 1x týdně n = 96 týden 12	50 mg 1x týdně n = 90 týden 24 <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.

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

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

U pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří dostávali Enbrel, 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 příhody spojené s psoriázou. Existují některé důkazy podporující prospěšnost opakované terapie přípravkem Enbrel u pacientů, kteří od počátku odpovídají na léčení.

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (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 Enbrel 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 nevhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální). Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

#### *Protilátky proti přípravku Enbrel*

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.

U pacientů léčených schválenými dávkami etanerceptu v klinických studiích po dobu až 12 měsíců byl kumulativní výskyt protilátek proti etanerceptu přibližně následující: 6 % pacientů s revmatoidní artritidou, 7,5 % pacientů s psoriatickou artritidou, 2 % pacientů s ankylozující spondylitidou, 7 % pacientů s psoriázou, 9,7 % dětských pacientů s ložiskovou psoriázou a 4,8 % pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Podíl osob, u kterých se vyvinuly protilátky proti etanerceptu v dlouhodobých klinických studiích (trvajících až 3,5 roku), se s časem podle očekávání zvyšoval. Přesto však vzhledem k jejich přechodnému charakteru byla u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriázou incidence protilátek zjištěných v každém hodnoceném okamžiku typicky méně než 7 %.

V dlouhodobé studii u pacientů s psoriázou, ve které pacienti dostávali 50 mg etanerceptu dvakrát týdně po dobu 96 týdnů, byl v každém hodnoceném okamžiku pozorován výskyt protilátek do přibližně 9 %.

#### Pediatrická populace

##### *Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 přípravek Enbrel 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 přípravku Enbrel, 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  $\geq 30\%$  ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o  $\geq 30\%$  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 (ESR). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o  $\geq 30\%$  ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o  $\geq 30\%$  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 přípravkem Enbrel ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ( $p = 0,007$ ). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem Enbrel průměrně  $\geq 116$  dnů do znovuzplanutí nemoci; 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 přípravkem Enbrel od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem Enbrel 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 nevyšla.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku Enbrel v monoterapii (n = 103), přípravku Enbrel 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 přípravkem Enbrel 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 entesitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každém 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 Enbrel, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem Enbrel po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem Enbrel (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 Enbrel 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 Enbrel 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 přípravkem Enbrel u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem Enbrel. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatričtí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Účinnost přípravku Enbrel 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 Enbrel 0,8 mg/kg (až do 50 mg) nebo placebo jednou týdně po 12 týdnů. V 12. týdně mělo pozitivní odpověď účinnosti (tj. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Enbrel než randomizovaných do skupiny léčené placebem.

## Výsledky ložiskové psoriázy u dětí po 12 týdnech

	<b>Enbrel 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 12týdenní dvojitě zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek Enbrel 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 dvojitě 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 přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem Enbrel. Při pokračující léčbě odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel 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 48týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s užíváním přípravku Enbrel 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 přípravku Enbrel zdravým dobrovolníkům dosahovala  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou byla  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$ .

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou léčených 50 mg přípravku Enbrel jednou týdně ( $n = 21$ ) vs. 25 mg Enbrel 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 mgh/l vs. 316 mgh/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 AUC etanerceptu  $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 50 mg Enbrel jednou týdně ( $N = 154$ ) a  $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  pro 25 mg Enbrel 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 vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku Enbrel 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 eliminována 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 osoby*

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 Enbrel podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/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 minimálních 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 přípravkem Enbrel nebyla zjevná žádná dávka limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií *in vitro* a *in vivo* je přípravek Enbrel považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální

toxicity nebyly s přípravkem Enbrel provedeny v důsledku zjištění vzniku neutralizujících protilátek u hlodavců.

Přípravek Enbrel nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2 000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1 000 mg/kg intravenózně. Přípravek Enbrel 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**

Sacharosa  
Chlorid sodný  
Arginin-hydrochlorid  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát 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**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

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

Uchovávejte zásobní vložky pro dávkovací zařízení v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Zásobní vložka pro dávkovací zařízení s integrovanou předplněnou injekční stříkačkou s 25 mg přípravku Enbrel. Předplněná injekční stříkačka v zásobní vložce pro dávkovací zařízení je vyrobena z čirého skla typu 1 se zasazenou jehlou z nerezavějící oceli o velikosti 27G, s pevným krytem jehly a pryžovou zátkou. Pevný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Krabičky obsahují 4, 8 nebo 24 zásobních vložek pro dávkovací zařízení s přípravkem Enbrel a 8, 16 nebo 48 alkoholových tamponů. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Zásobní vložka pro dávkovací zařízení s integrovanou předplněnou injekční stříkačkou s 50 mg přípravku Enbrel. Předplněná injekční stříkačka v zásobní vložce pro dávkovací zařízení je vyrobena

z čirého skla typu 1 se zasazenou jehlou z nerezavějící oceli o velikosti 27G, s pevným krytem jehly a pryžovou zátkou. Pevný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Krabičky obsahují 2, 4 nebo 12 zásobních vložek pro dávkovací zařízení s přípravkem Enbrel a 4, 8 nebo 24 alkoholových tamponů. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Návod k použití a zacházení

Před aplikací injekce je třeba počkat, než zásobní vložky pro dávkovací zařízení s přípravkem Enbrel dosáhnou pokojové teploty (přibližně 15 až 30 minut). Po dobu, než zásobní vložka pro dávkovací zařízení dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Při pohledu přes inspekční okénko má být roztok čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průhledné částice proteinu.

Úplný návod pro přípravu a podání zásobní vložky pro dávkovací zařízení s přípravkem Enbrel je k dispozici v příbalové informaci a v uživatelské příručce dodané se zařízením SMARTCLIC.

Tento léčivý přípravek (zásobní vložka pro dávkovací zařízení) je určen pouze k jednorázovému použití se zařízením SMARTCLIC.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### Enbrel 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

### Enbrel 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

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

Datum první registrace: 3. února 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 26. listopadu 2009



## **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 BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ 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 BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irsko

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgie

## **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.

## **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 významného 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 a zajistit sledovatelnost léčivých přípravků obsahujících etanercept.

MAH zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává předepisování etanerceptu, a všichni pacienti, u nichž se očekává používání 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
  - Karty pacientů jsou poskytovány lékařům předepisujícím etanercept, z důvodu jejich distribuce pacientům, užívajícím etanercept. Karta pacienta obsahuje následující důležité bezpečnostní informace pro pacienty:
    - Léčba etanerceptem může zvýšit riziko infekce a měštnavého srdečního selhání u dospělých.
    - Projevy nebo symptomy těchto bezpečnostních rizik a pokyny, kdy vyhledat zdravotnickou pomoc.
    - Pokyny k zaznamenání obchodního názvu a čísla šarže léčivého přípravku za účelem sledovatelnosti.
    - Kontaktní údaje na lékaře, který etanercept předepsal.

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/99/126/002****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enbrel 25 mg prášek pro injekční roztok  
etanercept

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

Jedna lahvička přípravku Enbrel obsahuje 25 mg etanerceptu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Prášek: Mannitol, sacharosa a trometamol.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro injekční roztok  
4 injekční lahvičky s práškem  
8 alkoholových tamponů

**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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.  
Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Doporučuje se použít roztok přípravku Enbrel ihned po přípravě (maximálně do 6 hodin).

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

K podání přípravku Enbrel budete potřebovat také 1 ml vody na injekci a injekční stříkačku.

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enbrel 25 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – EU1/99/126/002**

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

Enbrel 25 mg prášek pro injekční roztok  
etanercept  
Subkutánní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**TEXT SPODNÍ STRANY PODNOSU – EU1/99/126/002**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enbrel 25 mg prášek pro injekční roztok  
etanercept

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/99/126/003-005

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička přípravku Enbrel obsahuje 25 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Prášek: Mannitol, sacharosa a trometamol  
Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

4 injekční lahvičky s práškem  
4 předplněné injekční stříkačky s 1 ml rozpouštědla  
4 injekční jehly z nerez oceli  
4 adaptéry na lahvičky  
8 alkoholových tamponů

8 injekčních lahviček s práškem  
8 předplněných injekčních stříkaček s 1 ml rozpouštědla  
8 injekčních jehel z nerez oceli  
8 adaptérů na lahvičky  
16 alkoholových tamponů

24 injekčních lahviček s práškem  
24 předplněných injekčních stříkaček s 1 ml rozpouštědla  
24 injekčních jehel z nerez oceli  
24 adaptérů na lahvičky  
48 alkoholových tamponů

### 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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Doporučuje se použít roztok přípravku Enbrel ihned po připravení (maximálně do 6 hodin).

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/003 4 injekční lahvičky  
EU/1/99/126/004 8 injekčních lahviček  
EU/1/99/126/005 24 injekčních lahviček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enbrel 25 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – EU1/99/126/003 - 005**

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

Enbrel 25 mg prášek pro injekční roztok  
etanercept  
Subkutánní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNÍ STRÍKAČKY – EU1/99/126/003 - 005**

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

Rozpouštědlo pro Enbrel  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

1 ml vody na injekci

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**TEXT SPODNÍ STRANY PODNOSU – EU1/99/126/003 - 005**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enbrel 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
etanercept

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg předplněná injekční stříkačka)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka Enbrel obsahuje 25 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

4 předplněné injekční stříkačky  
4 alkoholové tampony

8 předplněných injekčních stříkaček  
8 alkoholových tamponů

12 předplněných injekčních stříkaček  
12 alkoholových tamponů

24 předplněných injekčních stříkaček  
24 alkoholových tamponů

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Rada pro podání injekce:  
Podejte injekci až potom, co roztok dosáhnul pokojové teploty (15 – 30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).  
Podávejte injekci pomalu pod úhlem 45° až 90° k povrchu kůže.

**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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/013 – 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/99/126/014 - 8 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/99/126/015 – 24 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/99/126/026 – 12 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enbrel 25 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA ŠTÍTKU PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY – EU/1/99/126/013-015,  
EU/1/99/126/026  
(25 mg předplněná injekční stříkačka)**

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

Enbrel 25 mg injekce  
etanercept  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**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

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/99/126/016-018 (50 mg předplněná injekční stříkačka)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka Enbrel obsahuje 50 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2 předplněné injekční stříkačky  
2 alkoholové tampony

4 předplněné injekční stříkačky  
4 alkoholové tampony

12 předplněných injekčních stříkaček  
12 alkoholových tamponů

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Rada pro podání injekce:

Podajte injekci až potom, co roztok dosáhnul pokojové teploty (15 – 30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

Podávejte injekci pomalu pod úhlem 45° až 90° k povrchu kůže.

### 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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/016 - 2 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/99/126/017 – 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/99/126/018 – 12 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

Enbrel 50 mg

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČCE – EU/1/99/126/016-018 (50 mg předplněná injekční stříkačka)**

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

Enbrel 50 mg injekce  
etanercept  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

50 mg/1ml

**6. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/99/126/019-021 (50 mg předplněné pero)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero Enbrel obsahuje 50 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru (MYCLIC)

2 předplněná pera (MYCLIC)  
2 alkoholové tampony

4 předplněná pera (MYCLIC)  
4 alkoholové tampony

12 předplněných per (MYCLIC)  
12 alkoholových tamponů

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Rada pro podání injekce:  
Podejte injekci až potom, co roztok dosáhl pokojové teploty (15 – 30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

### 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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/019 - 2 předplněná pera  
EU/1/99/126/020 – 4 předplněná pera  
EU/1/99/126/021 – 12 předplněných per

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enbrel 50 mg

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA PŘEDPLNĚNÉM PERU – EU/1/99/126/019-021 (50 mg předplněné pero)**

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

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru  
etanercept  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

50 mg/1 ml

**6. JINÉ**

MYCLIC

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/99/126/022 (pro pediatrické použití)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok pro pediatrické použití  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička přípravku Enbrel obsahuje 10 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Prášek: Mannitol, sacharosa a trometamol  
Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

4 injekční lahvičky s práškem  
4 předplněné injekční stříkačky s 1 ml rozpouštědla  
4 injekční jehly z nerez oceli  
4 adaptéry na lahvičky  
8 alkoholových tamponů

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

10 mg injekční lahvička je určena pro děti, kterým se předepisuje dávka 10 mg nebo méně. Postupujte podle pokynů lékaře.

Jedna injekční lahvička musí být použita jen na jednu dávku pro jednoho pacienta a zbývající roztok musí být zlikvidován.

### 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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Doporučuje se použít roztok přípravku Enbrel ihned po přípravě (maximálně do 6 hodin).

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/022

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

Enbrel 10 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – EU1/99/126/022 (pro pediatrické použití)**

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

Enbrel 10 mg prášek pro injekční roztok  
etanercept  
Subkutánní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

**6. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNÍ STRÍKAČKY – EU1/99/126/022 (pro pediatrické použití)**

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

Rozpouštědlo pro Enbrel  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

1 ml vody na injekci

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**TEXT SPODNÍ STRANY PODNOSU – EU1/99/126/022 (pro pediatrické použití)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enbrel 10 mg  
etanercept

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/99/126/023-025 (25 mg předplněné pero)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero Enbrel obsahuje 25 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru (MYCLIC)

4 předplněná pera (MYCLIC)  
4 alkoholové tampony

8 předplněných per (MYCLIC)  
8 alkoholových tamponů

24 předplněných per (MYCLIC)  
24 alkoholových tamponů

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Rada pro podání injekce:  
Aplikujte injekci až roztok dosáhne pokojové teploty (15 – 30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

### 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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/023 – 4 předplněná pera  
EU/1/99/126/024 - 8 předplněných per  
EU/1/99/126/025 - 24 předplněná pera

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

Enbrel 25 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA PŘEDPLNĚNÉM PERU – EU/1/99/126/023-025 (25 mg předplněné pero)**

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

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru  
etanercept  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

25 mg/0,5 ml

**6. JINÉ**

MYCLIC

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA – EU/1/99/126/027-029 (25 mg zásobní vložka pro dávkovací zařízení)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna zásobní vložka pro dávkovací zařízení přípravku Enbrel obsahuje 25 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

4 jednorázové zásobní vložky pro dávkovací zařízení k použití výhradně se zařízením SMARTCLIC  
8 alkoholových tamponů

8 jednorázových zásobních vložek pro dávkovací zařízení k použití výhradně se zařízením  
SMARTCLIC  
16 alkoholových tamponů

24 jednorázových zásobních vložek pro dávkovací zařízení k použití výhradně se zařízením  
SMARTCLIC  
48 alkoholových tamponů

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Rada pro podání injekce:  
Podejte injekci až potom, co roztok dosáhl pokojové teploty (15–30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

### 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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte zásobní vložky pro dávkovací zařízení v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/027 4 zásobní vložky pro dávkovací zařízení  
EU/1/99/126/028 8 zásobních vložek pro dávkovací zařízení  
EU/1/99/126/029 24 zásobních vložek pro dávkovací zařízení

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

Enbrel 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

**KRABIČKA – EU/1/99/126/030-032 (50 mg zásobní vložka pro dávkovací zařízení)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna zásobní vložka pro dávkovací zařízení přípravku Enbrel obsahuje 50 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dalšími složkami v přípravku Enbrel jsou:  
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

2 jednorázové zásobní vložky pro dávkovací zařízení k použití výhradně se zařízením SMARTCLIC  
4 alkoholové tampony

4 jednorázové zásobní vložky pro dávkovací zařízení k použití výhradně se zařízením SMARTCLIC  
8 alkoholových tamponů

12 jednorázových zásobních vložek pro dávkovací zařízení k použití výhradně se zařízením SMARTCLIC  
24 alkoholových tamponů

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Rada pro podání injekce:  
Podejte injekci až potom, co roztok dosáhl pokojové teploty (15–30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

### 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**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte zásobní vložky pro dávkovací zařízení v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/126/030 2 zásobní vložky pro dávkovací zařízení  
EU/1/99/126/031 4 zásobní vložky pro dávkovací zařízení  
EU/1/99/126/032 12 zásobních vložek pro dávkovací zařízení

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enbrel 50 mg

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK ZÁSOBNÍ VLOŽKY PRO DÁVKOVACÍ ZAŘÍZENÍ**

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

Enbrel 25 mg injekce  
Enbrel 50 mg injekce  
etanercept  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

0,5 ml  
1 ml

**6. JINÉ**

Konec jehly

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### ENBREL 25 mg prášek pro injekční roztok 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán 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

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

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

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Enbrel použít k léčení středně těžkého až těžkého **revmatoidního zánětu kloubů (revmatoidní artritida), revmatoidního zánětu kloubů s lupénkou (psoriatická artritida), závažných axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc) a středně těžké až těžké lupénky (psoriáza)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U revmatoidní artritidy se přípravek Enbrel obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Enbrel 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 Enbrel zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Enbrel zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, alergičtí na etanercept nebo na kteroukoli další složku léku (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závratě nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Enbrel a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj závažné krevní infekce zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte infekci jakéhokoli druhu. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého 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 Vašeho 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 Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Enbrel. 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) svého lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste Vy nebo dítě 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 svého lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se



Vy nebo dítě začnete léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.

- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky či 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 Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte svého 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.  
U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.  
Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Porad'te se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** 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 Enbrel snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

**Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkované všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, porad'te se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

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

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Enbrel je příliš silný, nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

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

#### Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2x týdně, nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

#### 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 dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Enbrel používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek Enbrel účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

## **Použití u dětí a dospívajících**

Vhodná dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

## **Cesta a způsob podání**

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

Prášek se musí před použitím rozpustit. **Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

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

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

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

## **Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel**

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

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře, nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, krku, rukou nebo nohou
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, 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 Enbrel, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

### Závažné nežádoucí účinky

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

- Znamky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech
- Znamky **krvavných chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost
- Znamky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů
- Znamky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevat 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
- Znamky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle) jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku
- Znamky **lupusu nebo syndromu podobnému lupusu**, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava
- Znamky **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 nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Znamé nežádoucí účinky přípravku Enbrel zahrnující 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 bílé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévních stěn 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); melanom (typ rakoviny kůže); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známky 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřeni.
- **Není známo** (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).

### **Další 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 Enbrel uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

Před přípravou roztoku přípravku Enbrel lze přípravek Enbrel uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Enbrel vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Doporučuje se připravený roztok přípravku Enbrel ihned spotřebovat. Pokud je však roztok uchováván při teplotě do 25 °C, je možno jej použít po dobu až 6 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý, nebo že obsahuje částice. Roztok má být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic.

Pečlivě znehodnoťte připravený roztok, který nebyl použit do 6 hodin po otevření.

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 Enbrel obsahuje

Léčivou látkou je etanercept. Jedna injekční lahvička přípravku Enbrel 25 mg obsahuje 25 mg etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Prášek: Mannitol (E421), sacharosa a trometamol.

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

Přípravek Enbrel 25 mg se dodává jako bílý prášek k přípravě injekčního roztoku (prášek pro přípravu injekce). Každé balení obsahuje 4 injekční lahvičky s jednou dávkou prášku a 8 alkoholových tamponů.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

### Výrobce

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgie

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

## Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### 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

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

- a. Úvod
- b. Příprava před injekcí
- c. Příprava dávky přípravku Enbrel k injekci
- d. Přidávání vody na injekci
- e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z lahvičky
- f. Výběr místa pro injekci
- g. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku Enbrel
- h. Likvidace zbylého odpadu

### a. Úvod

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku Enbrel. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař a/nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce sobě nebo dítěti. Nesnažte se podat dávku léku, pokud si nejste jistý(á), že rozumíte instrukci a umíte si injekci připravit a podat.

Tento lék nesmí být mísen s žádným jiným přípravkem.

### b. Příprava před injekcí

- Umyjte si pečlivě ruce.
- Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
- Vyndejte injekční lahvičku s přípravkem Enbrel z chladničky a položte ji na rovnou plochu.
- Budete také potřebovat následující předměty:

*sterilní injekční stříkačku a jehlu/jehly 25G × 16 mm nebo podobné;  
lahvičku nebo ampuli s vodou na injekci;  
2 tampony napuštěné alkoholem.*

- Zkontrolujte doby použitelnosti na štítku lahvičky s přípravkem Enbrel a na štítku vody na injekci. Po uplynutí měsíce a roku na obalu nesmí být použity.

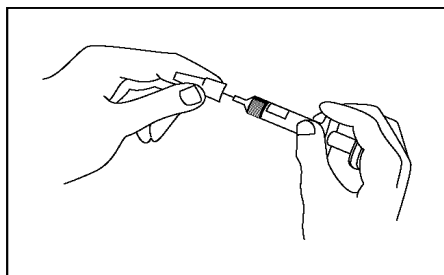
### c. Příprava dávky přípravku Enbrel k injekci

- Odstraňte krytku z plastické hmoty z lahvičky s přípravkem Enbrel. **NESNÍMEJTE** šedou zátku ani hliníkový uzávěr horní části lahvičky.
- Použijte nový tampon napuštěný alkoholem k očištění šedé zátky lahvičky s přípravkem Enbrel. Po očištění se už nedotýkejte rukama zátky.
- Zkontrolujte, zda máte jehlu na injekční stříkačce. Jestliže nevíte, jak nasadit jehlu na stříkačku, požádejte o radu lékaře nebo zdravotní sestru.
- Odstraňte krytku jehly rovným tahem směrem od injekční stříkačky. Dbejte přitom na to, abyste se jehlou ničeho nedotknul(a) (viz obrázek 1). Dejte pozor, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu



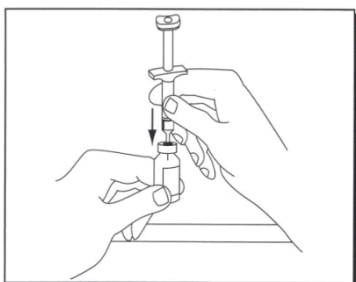
ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.

Obrázek 1

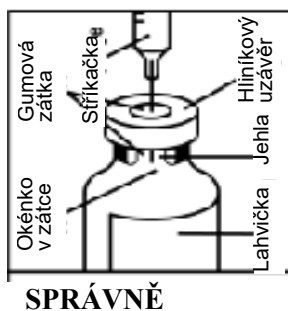


- Zkontrolujte, zda injekční stříkačka obsahuje 1 ml vody na injekci.
- Nevíte-li, jak naplnit injekční stříkačku, požádejte o radu lékaře nebo zdravotní sestru.
- Přesvědčte se, že injekční stříkačka neobsahuje žádné vzduchové bubliny.
- Lahvičku s přípravkem Enbrel postavte na pracovní plochu, např. na stůl, hrdlem směrem nahoru a zasuňte jehlu injekční stříkačky kolmo dolů, skrz středový kruh šedé zátky lahvičky (viz obrázek 2). Jestliže má jehla správný směr, měl(a) byste cítit mírný odpor a pak “*lupnutí*” při průchodu jehly skrz střed zátky. Zkontrolujte špičku jehly v okénku zátky (viz obrázek 3). Jestliže jehla není správně nasměrována, ucítíte stálý odpor při průchodu jehly zátkou a žádné “*lupnutí*”. Nezasunujte jehlu šikmo, mohla by se ohnout a/nebo zamezit správnému doplnění rozpouštědla do lahvičky (viz obrázek 4).

Obrázek 2



Obrázek 3



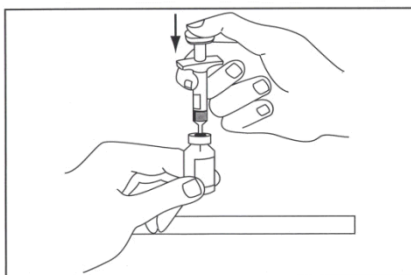
Obrázek 4



**d. Přidávání vody na injekci**

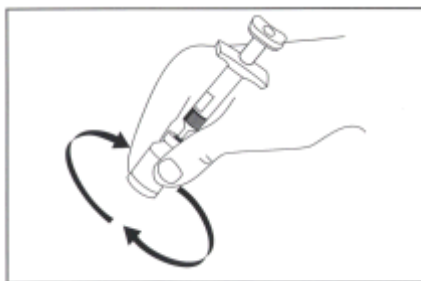
- **VELMI POMALU** tlačte pístem, až bude všechna voda pro injekci v lahvičce. Tímto způsobem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublin) v roztoku (viz obrázek 5).

Obrázek 5



- Ponechejte injekční stříkačku na místě. Rozpouštějte prášek několika jemnými krouživými pohyby (viz obrázek 6). **NETŘEPEJTE**. Počkejte, až se rozpustí veškerý prášek (obvykle méně než 10 minut). Vzniklý roztok by měl být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je běžné. **NEPOUŽÍVEJTE** Enbrel, jestliže se prášek do 10 minut nerozpustil. V tom případě začněte znovu s novou lahvičkou přípravku Enbrel, vodou pro injekci, stříkačkou, jehlou a tampony.

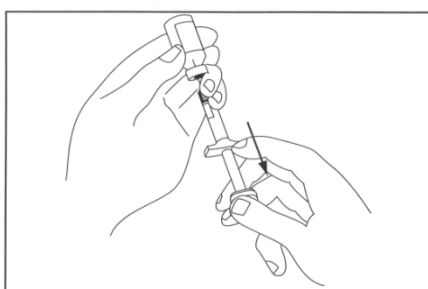
Obrázek 6



#### e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z lahvičky

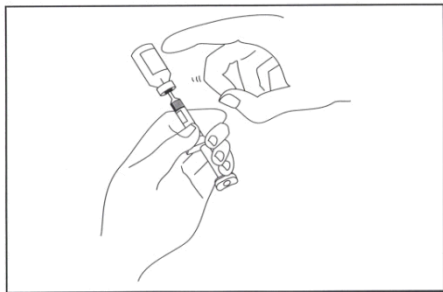
- Držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí, injekční jehla je přitom stále v lahvičce. Pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 7). Tím se postupně snižuje hladina roztoku v lahvičce. Injekční jehlu potom musíte částečně povytáhnout tak, aby hrot jehly byl stále v roztoku v lahvičce. Pro dospělé pacienty se z lahvičky odčerpá celý objem roztoku. Pro děti se do injekční stříkačky nasaje pouze část roztoku podle doporučení lékaře.

Obrázek 7



- S jehlou stále v lahvičce zkontrolujte případnou přítomnost vzduchových bublin v injekční stříkačce. Jemným poklepem na injekční stříkačku vyžeňte bubliny nahoru k ústí jehly (viz obrázek 8). Mírným zatlačením pístu vytlačte vzduch z jehly do lahvičky. Jestliže se Vám přitom náhodou podařilo vytlačit do lahvičky zpět i část roztoku, natáhněte jej pístem zpět do injekční stříkačky.

Obrázek 8



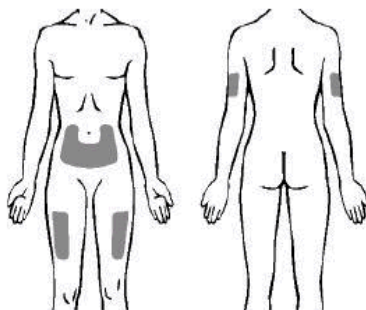
- Vytáhněte úplně jehlu z lahvičky. Opět dbejte na to, aby se přitom jehla ničeho nedotkla.

*(Poznámka: Po ukončení tohoto kroku se může stát, že v lahvičce zůstane malý zbytek tekutiny. Je to běžné.)*

#### f. Výběr místa pro injekci

- Doporučují se 3 místa k podání injekce: (1) přední část střední oblasti stehna; (2) břicho, kromě oblasti do 5 cm kolem pupku; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 9). Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl(a) byste použít vnější oblast horní části paže.

Obrázek 9

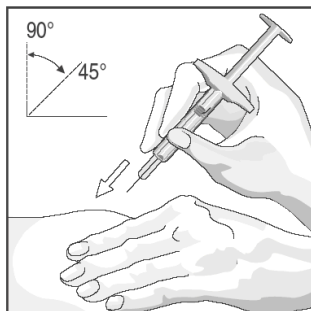


- Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné si vždy označit místo předchozích injekcí.)
- Jestliže máte Vy nebo Vaše dítě lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých kožních polí (lupénkou poškozená kůže).

#### g. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku Enbrel

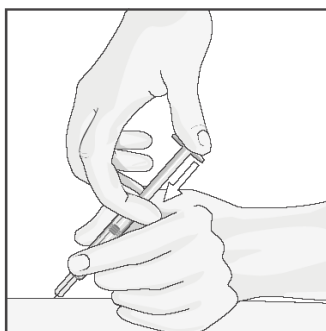
- Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku Enbrel alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
- Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
- Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 10). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro Vás nebo dítě nejvhodnější. Dávejte pozor, abyste netlačil/a jehlu do kůže příliš pomalu nebo velkou silou.

Obrázek 10



- Jakmile je celá jehla uvnitř, pusťte kůži, kterou jste držel(a). Volnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržením její dolní části. Pak stlačte píst injekční stříkačky a **pomalou** a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 11).

Obrázek 11



- Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu.
- Na místo vpichu přitlačte asi na 10 vteřin vatový tampon. Může dojít k slabému krvácení z injekčního místa. **NETŘETE** toto místo. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit.

#### **h. Likvidace zbylého odpadu**

- Injekční stříkačka a jehla nesmí být **NIKDY** znovu použity. **Nikdy** znovu nezakrývejte jehlu krytem. Použitou jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

**Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, kteří znají přípravek Enbrel.**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### ENBREL 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán pouze 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

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

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

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Enbrel použít k léčení středně těžkého až těžkého **revmatoidního zánětu kloubů (revmatoidní artritida), revmatoidního zánětu kloubů s lupénkou (psoriatická artritida), závažných axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc) a středně těžké až těžké lupénky (psoriáza)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U revmatoidní artritidy se přípravek Enbrel obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Enbrel 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 Enbrel zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Enbrel zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba, (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, alergičtí na etanercept nebo na kteroukoli další složku léku (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závratě nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Enbrel a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj závažné krevní infekce zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte infekci jakéhokoli druhu. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Latex:** Pryžový hrot injekční stříkačky je vyroben z latexu (suchá přírodní pryž). Pokud se stříkačkou bude manipulovat někdo se známou nebo možnou přecitlivělostí (alergií) na latex, nebo pokud bude přípravek Enbrel podáván takové osobě, obraťte se před použitím přípravku Enbrel na lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekci 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 Vašeho 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 Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Enbrel. 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) svého 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 léčby nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně svého lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.
- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčbu přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky nebo příznaky jako přetrvávající horečky, 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 Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte svého 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** 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 Enbrel snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

**Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu) a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat přípravek Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

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

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

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

#### Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2x týdně, nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

#### 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 dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Enbrel používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek Enbrel účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.



## **Použití u dětí a dospívajících**

Vhodná dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

## **Cesta a způsob podání**

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

Prášek se musí před podáním rozpustit. **Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

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

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

Jestliže jste použil(a) více přípravku Enbrel, než jste měl/a (buď injekcí příliš velké dávky nebo příliš častým podáním), informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka. Vždy si vezměte vnější obal přípravku s sebou, a to i tehdy, je-li prázdný.

## **Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, 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 s injekcemi přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvójnasobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 však nemusí vyskytnout u každého.

### **Alergické reakce**

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře, nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, krku, 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 Enbrel, proto byste měl/a neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

### Závažné nežádoucí účinky

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

- Znamky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech
- Znamky **krevních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost
- Znamky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů
- Znamky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevat 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
- Znamky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle) jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku
- Znamky **lupusu nebo syndromu podobnému lupusu**, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava
- Znamky **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 nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře, nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Znamé nežádoucí účinky přípravku Enbrel 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 bílé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévních stěn 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 dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známky 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřeni.
- **Není známo** (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).

### **Další 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 Enbrel uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

Před přípravou roztoku přípravku Enbrel lze přípravek Enbrel uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchovávan v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se, zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Enbrel vyjmut z chladničky a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Doporučuje se připravený roztok přípravku Enbrel ihned spotřebovat. Pokud je však roztok uchovávan při teplotě do 25 °C, je možno jej použít po dobu až 6 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý, nebo že obsahuje částice. Roztok má být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic. Pečlivě znehodnoťte připravený roztok, který nebyl použit do 6 hodin po otevření.

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 Enbrel obsahuje**

Léčivou látkou je etanercept. Jedna injekční lahvička přípravku Enbrel 25 mg obsahuje 25 mg etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Prášek: Mannitol (E421), sacharosa a trometamol.

Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

### **Jak přípravek Enbrel vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Enbrel 25 mg dostáváte jako bílý prášek a rozpouštědlo k přípravě injekčního roztoku (prášek k přípravě injekce). Každé balení obsahuje 4, 8 nebo 24 injekční lahvičky s jednou dávkou prášku, 4, 8 nebo 24 předplněné injekční stříkačky s vodou na injekci, 4, 8 nebo 24 jehly, 4, 8 nebo 24 adaptéry na lahvičky a 8, 16 nebo 48 alkoholových tamponů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

### **Výrobce**

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12,

2870 Puurs-Sing Amands

Belgie

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### **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**

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

- a. Úvod**
- b. Příprava před injekcí**
- c. Příprava dávky přípravku Enbrel za použití „Návodu“ (na spodní straně balení)**
- d. Přidávání rozpouštědla**
- e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z lahvičky**
- f. Nasazení jehly na injekční stříkačku**
- g. Výběr místa pro injekci**
- h. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku Enbrel**
- i. Likvidace zbylého odpadu**

### **a. Úvod**

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku Enbrel. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař a/nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce sobě nebo dítěti. Nesnažte se podat dávku léku, pokud si nejste jistý(á), že rozumíte instrukci a umíte si injekci připravit a podat.

Tento lék nesmí být mísen s žádným jiným přípravkem.

### **b. Příprava před injekcí**

- Umyjte si pečlivě ruce.
- Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
- Balení s dávkou má obsahovat níže vyjmenované části (jestliže je nemá, nepoužijte ho a poraďte se s lékárníkem). Použijte pouze součásti zde uvedené. **NEPOUŽÍVEJTE** žádnou jinou injekční stříkačku.

*1 injekční lahvička s přípravkem Enbrel*

*1 předplněná injekční stříkačka naplněná čirým bezbarvým rozpouštědlem (voda pro injekci)*

*1 jehla*

*1 adaptér na lahvičky*

*2 tampony napuštěné alkoholem*

- Zkontrolujte doby použitelnosti na štítcích lahvičky a předplněné injekční stříkačky. Po uplynutí měsíce a roku uvedených na obalu nesmí být použity.

c. **Příprava dávky přípravku Enbrel k injekci**

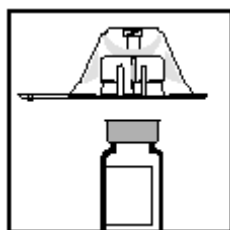
- Vyndejte obsah z balení.
- Odstraňte krytku z plastické hmoty z lahvičky s přípravkem Enbrel (viz obrázek 1). **NESNÍMEJTE** šedou zátku ani hliníkový uzávěr horní části lahvičky.

Obrázek 1

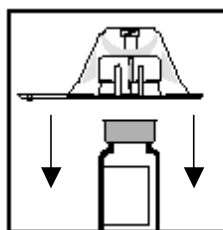


- Použijte nový tampon napuštěný alkoholem k očištění šedé zátky lahvičky s přípravkem Enbrel. Po očištění se už nedotýkejte rukama zátky a nedovolte, aby se zátka něčeho dotkla.
- Postavte lahvičku na čistý rovný povrch hrdlem nahoru.
- Odstraňte papír ze zadní části balení adaptéru.
- Položte adaptér lahvičky, stále ještě v plastickém obalu, na horní část lahvičky s přípravkem Enbrel tak, aby hrot adaptéru lahvičky směřoval do středu zvýšeného kruhu na horní části zátky lahvičky (viz obrázek 2).
- Jednou rukou držte lahvičku pevně na pracovní ploše. Druhou rukou **SILNĚ TLAČTE DOLŮ** na obal adaptéru, až ucítíte, jak hrot adaptéru proniká zátkou lahvičky, a **UCÍTÍTE A USLYŠÍTE, JAK DO NÍ ADAPTÉR UĎĚLAL DÍRU** (viz obrázek 4). **NETLAČTE** adaptér dolů pod jakýmkoli úhlem (viz obrázek 4). Je důležité, aby hrot adaptéru úplně proniknul zátkou lahvičky.

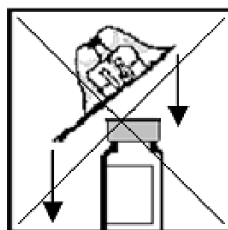
Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4

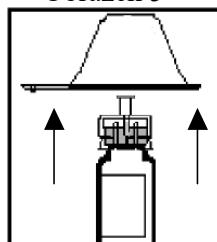


SPRÁVNĚ

NESPRÁVNĚ

- Jednou rukou držte lahvičku, druhou pak odstraňte plastický obal z adaptéru lahvičky (viz obrázek 5).

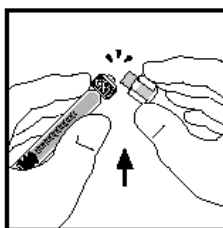
Obrázek 5



- Odstraňte ochranný kryt ze špičky injekční stříkačky ulomením bílé krytky v místě perforace. To se provede držením límce bílé krytky jednou rukou a pevným uchopením konce bílé krytky

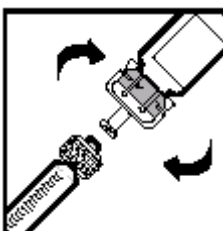
druhou rukou a jejím střídavým ohýbáním dolů a nahoru až do jejího odlomení (viz obrázek 6). **NEODSTRAŇUJTE bílý límec, který zůstává na injekční stříkačce.**

Obrázek 6



- Nepoužívejte stříkačku, která již měla ulomenou perforaci, začněte znovu s jiným dávkovacím balením.
- Držte skleněné tělo injekční stříkačky (ne bílý límec) jednou rukou, adaptér lahvičky (ne lahvičku) druhou rukou a spojte stříkačku s adaptérem vložení hrotu do otvoru a otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz obrázek 7).

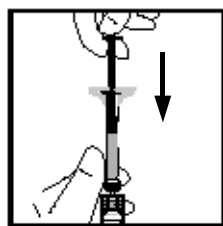
Obrázek 7



#### d. Přidávání rozpouštědla

- Zatímco držíte lahvičku hrdlem nahoru na pracovní ploše, **VELMI POMALU** tlačte pístem, až bude všechno rozpouštědlo v lahvičce. Tímto způsobem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublinek) v roztoku (viz obrázek 8).
- Jakmile je rozpouštědlo v lahvičce s přípravkem Enbrel, píst se může samovolně zvedat. Je to důsledek tlaku vzduchu, což není důvodem ke znepokojení.

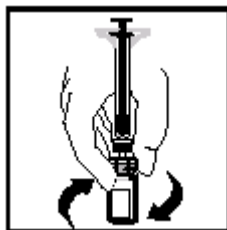
Obrázek 8



- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou rozpouštějte prášek několika jemnými krouživými pohyby (viz obrázek 9). **NETŘEPEJTE.** Počkejte, až se rozpustí veškerý prášek (obvykle méně než 10 minut). Vzniklý roztok by měl být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je běžné. **NEPOUŽÍVEJTE** přípravek Enbrel, jestliže se veškerý prášek do 10 minut nerozpustil. Začněte znovu s jiným balením.



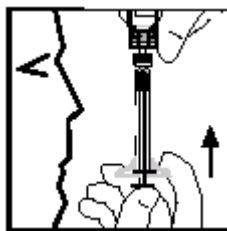
Obrázek 9



**e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z lahvičky**

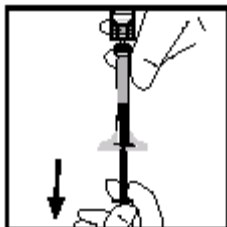
- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou a adaptérem držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí. Úplně stlačte píst směrem do lahvičky (viz obrázek 10).

Obrázek 10



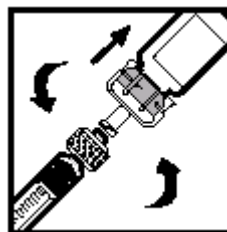
- Pak pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 11). Pro dospělé pacienty se z lahvičky odčerpá celý objem roztoku. Pro děti se do injekční stříkačky nasaje pouze část roztoku podle doporučení lékaře. Po nasátí roztoku z lahvičky můžete mít ve stříkačce nějaký vzduch. Neznepokojujte se tím, odstraní jej v následujícím kroku.

Obrázek 11



- Držte lahvičku ve svislé poloze a odšroubujte stříkačku od adaptéru lahvičky otáčením proti směru hodinových ručiček (viz obrázek 12).

Obrázek 12



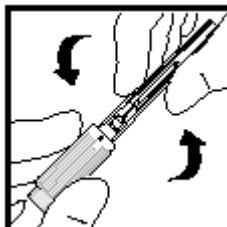
- Položte předplněnou injekční stříkačku na čistou rovnou pracovní plochu. Dávejte pozor, aby se špička ničeho nedotkla. Dbejte na to, abyste přitom nestlačil(a) píst.

(Poznámka: Po ukončení tohoto kroku se může stát, že v lahvičce zůstane malý zbytek tekutiny. Je to běžné.)

#### f. Nasazení jehly na injekční stříkačku

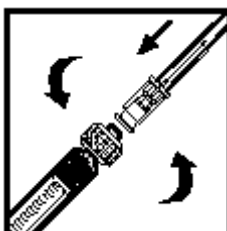
- Jehla je balena v plastovém obalu, aby byla sterilní.
- Při otvírání plastového obalu uchopte jeho krátký široký konec do jedné ruky. Druhou rukou chyťte jeho delší část.
- Ohýbáním většího konce nahoru a dolů ulomte pojistku (viz obrázek 13)

Obrázek 13



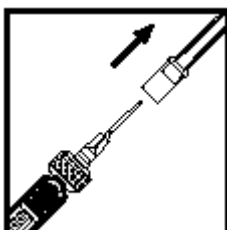
- Po odlomení pojistky odstraňte krátký široký konec plastového obalu.
- Jehla zůstane v delší části obalu.
- Držte obal s jehlou v jedné ruce, druhou rukou uchopte stříkačku a vložte její hrot do otvoru jehly.
- Spojte stříkačku s jehlou otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz obrázek 14).

Obrázek 14



- Opatrně sejměte plastový kryt rovným tahem směrem od jehly. Dbejte přitom na to, abyste se jehlou ničeho nedotknul(a) (viz obrázek 15). Dejte pozor, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.

Obrázek 15



- Držte stříkačku jehlou vzhůru. Vyžeňte vzduchové bubliny pomalým stlačením pístu, až je veškerý vzduch odstraněn (viz obrázek 16).

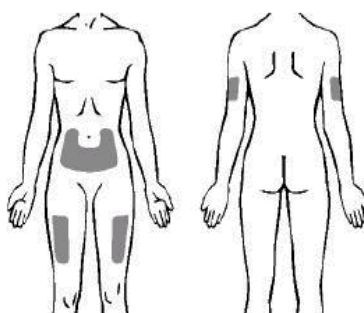
Obrázek 16



#### g. Výběr místa pro injekci

- Doporučují se 3 místa k podání injekce: (1) přední část střední oblasti stehna; (2) břicho, kromě oblasti do 5 cm kolem pupku; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 17). Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl/a byste použít vnější oblast horní části paže.

Obrázek 17

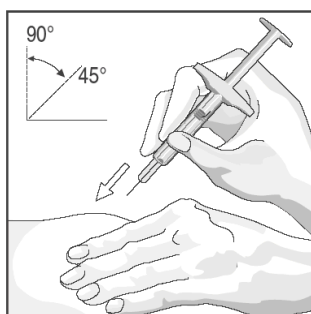


- Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.)
- Jestliže máte Vy nebo Vaše dítě lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých kožních polí (lupénkou poškozená kůže).

#### h. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku Enbrel

- Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku Enbrel alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
- Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
- Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 18). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro Vás nebo dítě nejvhodnější. Dávejte pozor, abyste netlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu, nebo velkou silou.

Obrázek 18



- Jakmile je celá jehla uvnitř, pusťte kůži, kterou jste drželi. Volnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržení její dolní části. Pak stlačte píst a **pomalů** a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 19).

Obrázek 19



- Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu.
- Na místo vpichu přitlačte asi na 10 vteřin vatový tampon. Může dojít k slabému krvácení z injekčního místa. **NETŘETE** toto místo. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit.

#### **i. Likvidace zbylého odpadu**

- Injekční stříkačka a jehla nesmí být **NIKDY** znovu použity. Použitou jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

**Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, kteří znají přípravek Enbrel.**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### ENBREL 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce ENBREL 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán 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

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

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

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Enbrel použít k léčení středně těžkého až těžkého **revmatoidního zánětu kloubů (revmatoidní artritida)**, **revmatoidního zánětu kloubů s lupénkou (psoriatická artritida)**, závažných **axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře)** včetně **ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)** a středně těžké až těžké **lupénky (psoriáza)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U revmatoidní artritidy se přípravek Enbrel obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Enbrel 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 Enbrel zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Enbrel zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

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

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, může lékař chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého 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 Vašeho 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 Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Enbrel. 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) svého 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 svého lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci

hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.

- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo dítě hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo 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 přerušení podávání přípravku Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže Vy nebo dítě máte roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte svého 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.  
U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.  
Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže dítě bylo v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Latex:** Kryt jehly je zhotoven z latexu (suchá přírodní pryž). Pokud by s krytkou jehly mohla přijít do styku osoba se známou nebo možnou přecitlivělostí (alergií) na latex, informujte před podáním přípravku Enbrel svého lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** 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 Enbrel snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

**Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkované všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat přípravek Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

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

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Enbrel obsahuje sodík**

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

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

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Předplněná stříkačka je k dispozici s dávkami o síle 25 mg a 50 mg.

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

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

### 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 dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.



Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Enbrel používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek Enbrel účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

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

Vhodná 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 Enbrel (10 mg, 25 mg nebo 50 mg).

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření příslušné dávky.

### **Cesta a způsob podání**

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

**Podrobný návod k injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

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

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

### **Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, 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 přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním.
- Otok obličeje, krku, rukou nebo nohou.
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, 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 Enbrel, proto byste měl/a neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

##### Závažné nežádoucí účinky

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

- Známky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo kloubech.
- Známky **krevních 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 dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost 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 nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Známé nežádoucí účinky přípravku Enbrel 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřevě.
- **Není známo** (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).

### Další 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 Enbrel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a předplněné injekční stříkačky za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

Po vyjmutí injekční stříkačky z chladničky **počkejte přibližně 15 - 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Enbrel v injekční stříkačce pokojové teploty**. Neohřívejte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek Enbrel ihned použít.

Před přípravou roztoku přípravku Enbrel lze přípravek Enbrel uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Enbrel vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Měl by být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý nebo světle žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Enbrel. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) 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 Enbrel obsahuje

#### Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Léčivou látkou je etanercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku obsahujícího 25 mg etanerceptu.

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

Léčivou látkou je etanercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,0 ml roztoku obsahujícího 50 mg etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

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

#### Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Přípravek Enbrel se dodává jako předplněné injekční stříkačky obsahující čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý injekční roztok (roztok pro injekce). Jedno balení obsahuje 4, 8, 12 nebo 24

předplněných injekčních stříkaček a 4, 8, 12 nebo 24 alkoholových tamponů. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce**

Přípravek Enbrel se dodává jako předplněné injekční stříkačky obsahující čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý injekční roztok (roztok pro injekce). Jedno balení obsahuje 2, 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček a 2, 4 nebo 12 alkoholových tamponů. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**Výrobce**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgie

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**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**

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

**Úvod**

- Krok 1: Příprava před injekcí**
- Krok 2: Výběr místa pro injekci**
- Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku Enbrel**
- Krok 4: Likvidace zbylého odpadu**

**Úvod**

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku Enbrel. Pečlivě si ho přečtete a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař a/nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání

injekce sobě nebo dítěti. Nesnažte se podat dávku léku, pokud si nejste jist/a, že rozumíte instrukci a umíte si injekci připravit a podat.

Roztok přípravku Enbrel nesmí být před použitím mísen s žádným jiným přípravkem.

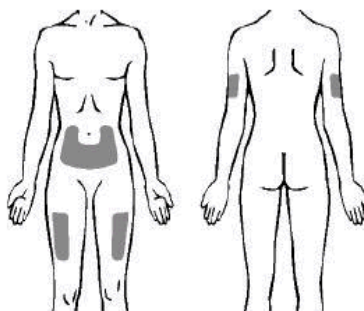
### Krok 1: Příprava před injekcí

1. Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
2. Vyměte z chladničky balení přípravku Enbrel obsahující předplněnou injekční stříkačku a položte je na rovnou pracovní plochu. Uchopte jeden z horních rohů a odloupněte papírový kryt z horní strany a ze stran podnosu. Vybalte jednu předplněnou injekční stříkačku a jeden alkoholový tampon a položte je na rovnou pracovní plochu. Netřepte s předplněnou injekční stříkačkou Enbrel. Přehněte papírový kryt zpět přes podnos a vraťte krabičku se zbývajících předplněnými injekčními stříkačkami zpět do chladničky. Přečtěte si bod 5 příbalové informace, jak přípravek Enbrel uchovávat. Máte-li jakékoli další otázky týkající se uchovávání přípravku, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry, nebo lékárníka.
3. **Měl(a) byste počkat 15 až 30 minut, až přípravek Enbrel v injekční stříkačce dosáhne pokojové teploty.** Během čekání na dosažení pokojové teploty **NESNÍMEJTE** kryt z jehly. Tím, že počkáte, až bude mít roztok pokojovou teplotu, bude pro Vás injekce příjemnější. Roztok přípravku Enbrel žádným způsobem neohřívejte (např. jej neohřívejte v mikrovlnné troubě, ani v horké vodě).
4. Shromážděte další součásti, které budete potřebovat. Ty zahrnují alkoholové tampony z krabičky přípravku Enbrel a smotek vaty nebo gázy.
5. Umyjte si pečlivě ruce teplou vodou a mýdlem.
6. Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Měl by být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Enbrel. Nepoužívejte roztok, jestliže 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.

### Krok 2: Výběr místa pro injekci

1. Při použití předplněné injekční stříkačky jsou doporučena tři místa podání injekce, která zahrnují: (1) přední střední část stehna; (2) břicho, kromě oblasti do 5 cm kolem pupku; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 1). Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl(a) byste použít vnější oblast horní části paže.

Obrázek 1



2. Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá,

pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.)

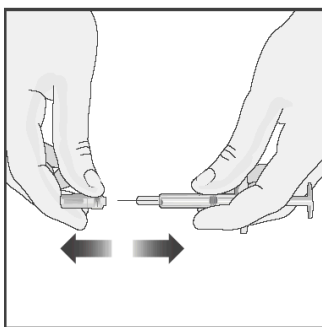
3. Jestliže máte Vy nebo Vaše dítě lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých kožních polí (lupénkou poškozená kůže).

### Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku Enbrel

1. Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku Enbrel alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
2. Zvedněte předplněnou injekční stříkačku z rovné pracovní plochy. Odstraňte kryt z jehly rovným tahem směrem od injekční stříkačky (viz obrázek 2). **Dávejte pozor, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.**

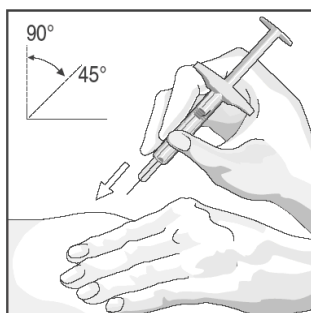
Po sejmutí krytu jehly může být na konci jehly kapka tekutiny; to je normální. Dbejte, aby se jehla nedotkla žádného jiného povrchu. Nedotýkejte se ani nenarážejte na táhlo. To by mohlo způsobit únik tekutiny.

Obrázek 2



3. Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
4. Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 3). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro Vás nebo dítě nejvhodnější. Dávejte pozor, abyste netlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu, nebo velkou silou.

Obrázek 3



5. Jakmile je celá jehla uvnitř, pusťte kůži. Uvolněnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržení její dolní části. Pak stlačte píst a **pomalou** a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 4).



Obrázek 4



6. Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu. V místě vpichu může dojít ke slabému krvácení. Na místo vpichu můžete přitlačit asi na 10 vteřin vatový tampon. **NETŘETE** toto místo. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit.

#### **Krok 4: Likvidace zbylého odpadu**

- Předplněná injekční stříkačka slouží pouze pro jedno použití. Injekční stříkačka a jehla nesmí být **NIKDY** znovu použity. **NIKDY** znovu nezakrývejte jehlu krytem. Jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

**Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, kteří znají přípravek Enbrel.**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Enbrel 25 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán pouze 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

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

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

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může Enbrel použít k léčení středně těžkého až těžkého **revmatoidního zánětu kloubů (revmatoidní artritida), revmatoidního zánětu kloubů s lupénkou (psoriatická artritida), závažných axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc) a středně těžké až těžké lupénky (psoriáza)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U revmatoidní artritidy se přípravek Enbrel obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Enbrel 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 Enbrel zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Enbrel zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

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

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, může lékař chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého 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 Vašeho 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 Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Enbrel. 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) svého 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 svého lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci

hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.

- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo dítě hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo 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 přerušeni podávání přípravku Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže Vy nebo dítě máte roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte svého 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.  
U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.  
Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže dítě bylo v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Latex:** Kryt jehly předplněného pera MYCLIC je zhotoven z latexu (suchá přírodní pryž). Pokud by s krytkou jehly mohla přijít do styku osoba se známou nebo možnou přecitlivělostí (alergií) na latex, informujte před podáním přípravku Enbrel svého lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** 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 Enbrel snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

**Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat přípravek Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

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

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Enbrel obsahuje sodík**

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

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

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Byl Vám předepsán přípravek Enbrel o síle 25 mg. Pro dávky 50 mg je dostupný přípravek Enbrel o síle 50 mg.

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

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaných 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

### 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 dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Enbrel používat, a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek Enbrel účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

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

Vhodná 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 Enbrel (10 mg, 25 mg nebo 50 mg).

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření příslušné dávky.

### **Cesta a způsob podání**

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

**Podrobný návod k injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

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

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

### **Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, 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 přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře, nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním.
- Otok obličeje, krku, rukou nebo nohou.
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, 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 Enbrel, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

##### Závažné nežádoucí účinky

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

- Známky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo kloubech.
- Známky **krevních 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 dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost 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 boulí 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 nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Známé nežádoucí účinky přípravku Enbrel 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 dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známky 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřeni.
- **Není známo** (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).

### Další 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 Enbrel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na předplněném peru MYCLIC za „Použitelné do:“. 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 15 - 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Enbrel v peru pokojové teploty**. Neohřívajte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek Enbrel ihned použít.

Před přípravou roztoku přípravku Enbrel lze přípravek Enbrel uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchovávan v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Enbrel vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v peru prohlédnutím přes průhledné inspekční okénko. Roztok by měl být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Enbrel. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) 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 Enbrel obsahuje

Léčivou látkou je etanercept. Jedno předplněné pero MYCLIC obsahuje 25 mg etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

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

Přípravek Enbrel se dodává jako injekční roztok v předplněném peru (MYCLIC) (roztok pro injekce). Pero MYCLIC obsahuje čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý injekční roztok. Jedno balení obsahuje 4, 8 nebo 24 per a 4, 8 nebo 24 alkoholových tamponů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**Výrobce**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgie

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

### **Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

### **Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

### **Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

### **Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

### **Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

## **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**

### **Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru**

(etanercept)

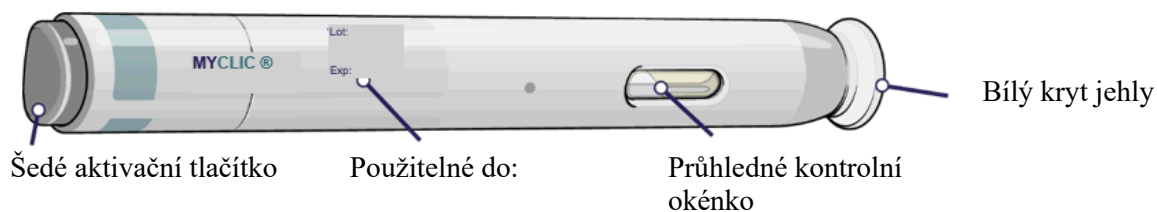
Pouze pro subkutánní injekci

#### **Úvod**

- Návod níže vysvětluje, jak použít pero MYCLIC k injekci přípravku Enbrel.
- Pečlivě si návod přečtete a postupujte podle něho krok za krokem.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám řekne, jak si aplikovat injekci přípravku Enbrel. Nesnažte se podat dávku léku, pokud si nebudete jistý(á), že rozumíte instrukci a umíte správně použít pero MYCLIC.
- Máte-li otázky týkající se injekčního podání, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

#### **Předplněné pero MYCLIC**

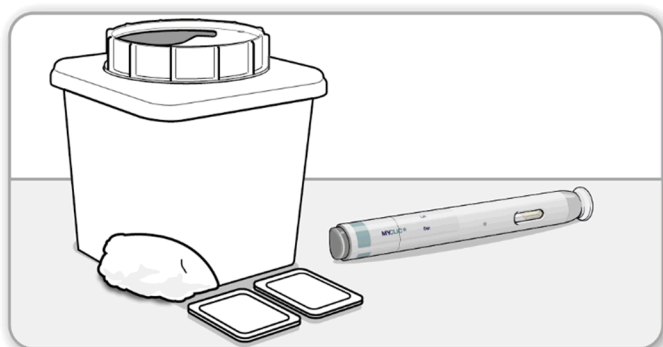
##### **Před injekcí**



## Po injekci

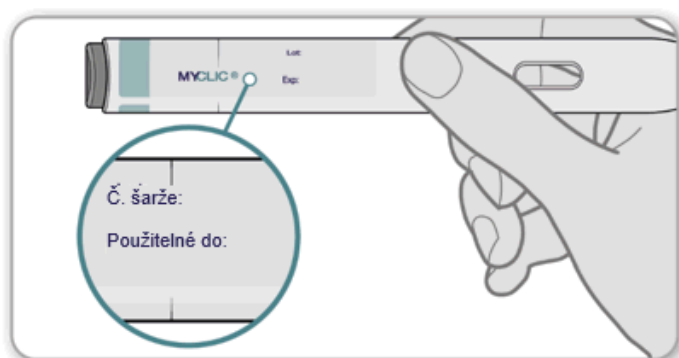


## Krok 1 Příprava před injekcí přípravku Enbrel



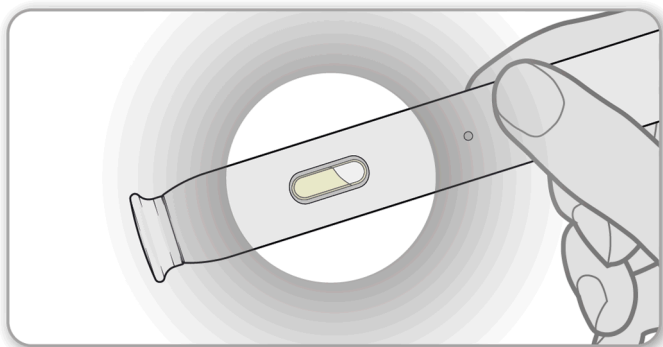
- Na čistý, dobře osvětlený rovný povrch si pro každou injekci **shromážděte** následující položky:
  - Jedno předplněné pero MYCLIC.
  - Jeden alkoholový tampon.
  - Vhodnou nádobu na ostré předměty (není součástí balení).
  - Čisté vatové tampony nebo gázové čtverce (nejsou součástí balení).
- Perem **netřepejte**.
- **Neodstraňujte** bílý kryt, dokud k tomu nebudete vyzváni v návodu.
- Pro příjemnější injekci nechte pero při pokojové teplotě po dobu 15 až 30 minut s nasazeným bílým krytem.
- **Neohřívejte** pero žádným jiným způsobem.

## Krok 2 Zkontrolujte na štítku použitelnost a dávku



- **Zkontrolujte** datum použitelnosti (měsíc/rok) na štítku pera.
- **Ujistěte se**, že na štítku pera je uvedena správná síla dávky.
- Pokud uplynulo datum použitelnosti nebo se nejedná o Vaši předepsanou dávku, pero **nepoužívejte** a požádejte o pomoc svého lékaře.

### Krok 3 Zkontrolujte léčivý přípravek



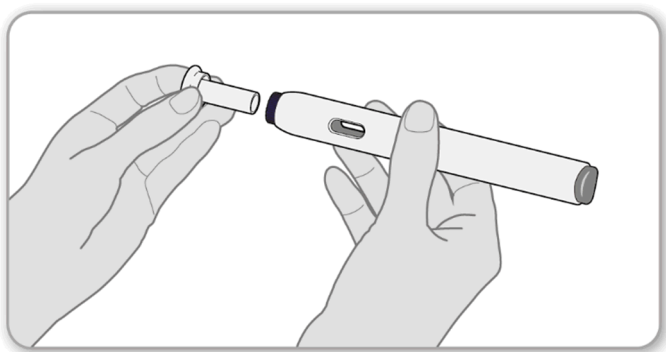
- **Zkontrolujte** léčivý přípravek v peru pohledem přes průhledné kontrolní okénko. Roztok má být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průsvitné částice bílkoviny, což je normální.
- Léčivý přípravek **nepoužívejte**, jestliže změnil barvu, je zakalený nebo jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem léčivého přípravku, požádejte o pomoc svého lékaře.
- **Poznámka:** V okénku můžete vidět vzduchovou bublinu. To je normální.

### Krok 4 Vyberte a očistěte místo injekce



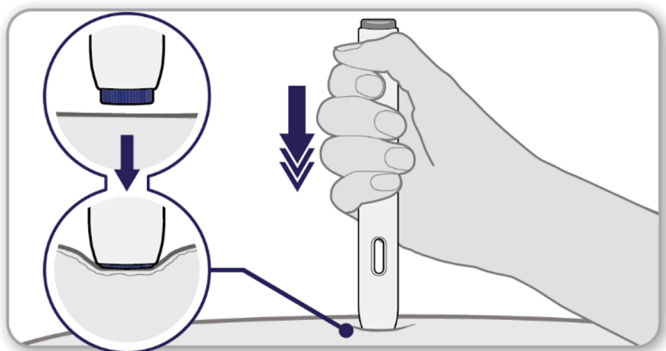
- **Vyberte** si místo injekce uprostřed přední strany horní části stehen nebo v oblasti břicha alespoň 5 cm od pupku. Pečovatel může rovněž aplikovat injekci do vnější oblasti zadní strany horní části paží.
- **Každá** injekce má být podána alespoň 3 cm od místa podání předchozí injekce. **Neaplikujte** injekci do citlivé, pohmožděné nebo tvrdé kůže. Vyhněte se jizvám nebo striím. Pokud máte lupénku, **neaplikujte** injekci přímo do žádné vyvýšené, silné, červené nebo šupinaté části kůže.
- **Očistěte** místo injekce mýdlem a vodou nebo alkoholovým tamponem, pokud je to vhodné.
- **Nechte** místo injekce oschnout. **Nedotýkejte se** očištěného místa injekce, neovívejte jej ani na něj nefoukejte.

### Krok 5 Sejměte kryt jehly



- **Sejměte** bílý kryt jehly přímým tahem. Při snímání kryt **neohýbejte**.
  - Jakmile byl kryt sejmut, znovu jej **nenasazujte**.
  - Po sejmutí krytu uvidíte fialový bezpečnostní štít jehly mírně vyčnívající z konce pera. **Netlačte** na koncový bezpečnostní štít palci ani jinými prsty.
  - **Nepoužívejte** pero, pokud Vám upadlo poté, co jste sejmul(a) kryt jehly.
- Poznámka:** Na špičce jehly si můžete všimnout kapky tekutiny. To je normální.

#### Krok 6 Přitlačte pero pevně na kůži



- **Zatlačte** otevřený konec pera pevně proti kůži pod úhlem 90 stupňů tak, aby byl fialový bezpečnostní štít jehly zcela zatlačen dovnitř pera.
- Poznámka:** Šedé tlačítko budete moci stisknout pouze tehdy, když je štít jehly zcela zatlačen dovnitř pera.
- Zmáčknutím nebo natažením kůže před injekcí lze místo injekce zpevnit a usnadnit tak stisknutí injekčního tlačítka.

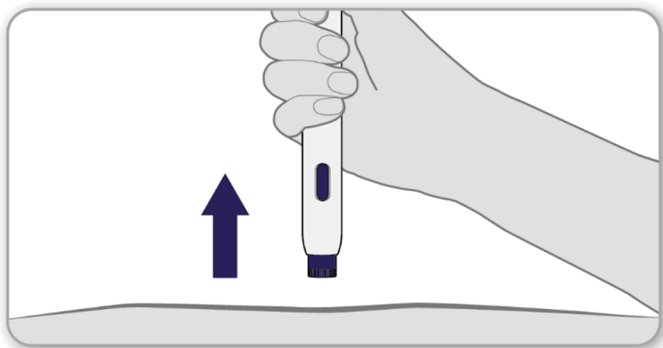
#### Krok 7 Zahajte injekci



- **Stiskněte** šedé tlačítko úplně dolů a uslyšíte „cvaknutí“. Cvaknutí znamená zahájení injekce.

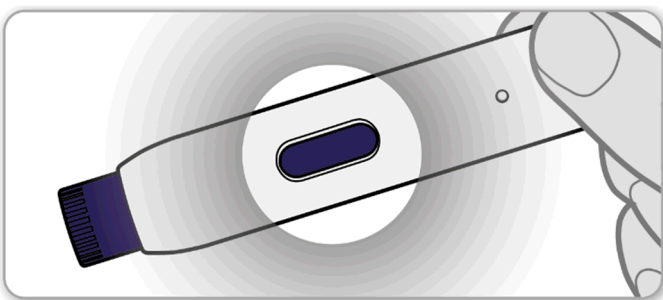
- **Držte** pero stále pevně na kůži, dokud neuslyšíte **druhé „cvaknutí“** nebo dokud neuplyne 10 sekund od prvního cvaknutí (podle toho, co nastane dříve).  
**Poznámka:** Pokud se Vám nedaří zahájit injekci popsáním způsobem, přitlačte pero pevněji ke kůži a poté znovu stiskněte šedé tlačítko.

#### Krok 8 Sejměte pero z kůže



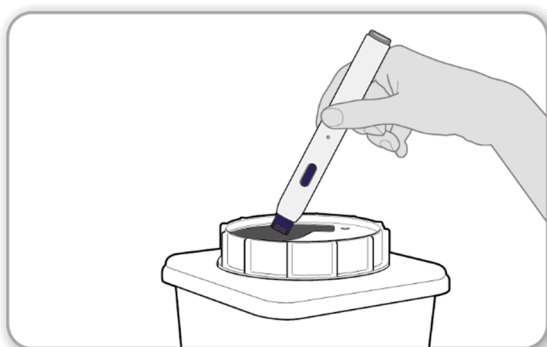
- **Sejměte** pero z kůže tak, že je zvednete rovně z místa injekce.
- Fialový bezpečnostní štít jehly se automaticky vysune, aby zakryl jehlu.

#### Krok 9 Zkontrolujte kontrolní okénko



- **Zkontrolujte** kontrolní okénko pera. Mělo by být celé fialové.
- Pokud okénko není fialové, možná jste nedostal(a) celou dávku. Požádejte o pomoc svého lékaře. **Nepokoušejte** se pero znovu použít. **Nepokoušejte** se použít jiné pero.
- Pokud si všimnete krvavé skvrny v místě injekce, přitlačte na místo injekce vatový tampon nebo gázu po dobu 10 sekund. **Netřete** místo injekce.  
**Poznámka:** Injekční tlačítko může zůstat stlačené. To je normální.

#### Krok 10 Likvidace



- Použité pero **zlikvidujte** podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. **Nepokoušejte** se na pero znovu umístit kryt.
- **Netlačte** na konec ochranného štítu jehly. Máte-li jakékoli dotazy, obraťte se na svého lékaře.  
--Konec návodu k použití--



## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Enbrel 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán pouze 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

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

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

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může Enbrel použít k léčení středně těžkého až těžkého **revmatoidního zánětu kloubů (revmatoidní artritida), revmatoidního zánětu kloubů s lupénkou (psoriatická artritida), závažných axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc) a středně těžké až těžké lupénky (psoriáza)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U revmatoidní artritidy se přípravek Enbrel obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Enbrel 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 Enbrel zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Enbrel zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

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

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, může lékař chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého 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 Vašeho 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 Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Enbrel. 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) svého 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 svého lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci

hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.

- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo dítě hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo 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 přerušení podávání přípravku Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže Vy nebo dítě máte roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte svého 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.  
U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.  
Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže dítě bylo v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Latex:** Kryt jehly předplněného pera MYCLIC je zhotoven z latexu (suchá přírodní pryž). Pokud by s krytkou jehly mohla přijít do styku osoba se známou nebo možnou přecitlivělostí (alergií) na latex, informujte před podáním přípravku Enbrel svého lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu
- **Antidiabetické přípravky:** 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 Enbrel snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

**Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkované všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat přípravek Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

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

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Enbrel obsahuje sodík**

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

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

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Byl Vám předepsán přípravek Enbrel o síle 50 mg. Pro dávky 25 mg je dostupný přípravek Enbrel o síle 25 mg.

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

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaných 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

## 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 dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Enbrel používat, a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek Enbrel účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

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

Vhodná 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 Enbrel (10 mg, 25 mg nebo 50 mg).

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření příslušné dávky.

### **Cesta a způsob podání**

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

**Podrobný návod k injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

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

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

### **Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, 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 přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře, nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním.
- Otok obličeje, krku, rukou nebo nohou.
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, 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 Enbrel, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

##### Závažné nežádoucí účinky

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

- Známky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo kloubech.
- Známky **krevních 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 dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost 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 nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Známé nežádoucí účinky přípravku Enbrel 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 známky 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřeví.
- **Není známo** (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).

### Další 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 Enbrel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na předplněném peru MYCLIC za „Použitelné do:“. 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 15 - 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Enbrel v peru pokojové teploty**. Neohřívajte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek Enbrel ihned použít.

Před přípravou roztoku přípravku Enbrel lze přípravek Enbrel uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchovávan v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Enbrel vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v peru prohlédnutím přes průhledné inspekční okénko. Roztok by měl být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Enbrel. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) 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 Enbrel obsahuje

Léčivou látkou je etanercept. Jedno předplněné pero MYCLIC obsahuje 50 mg etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

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

Přípravek Enbrel se dodává jako injekční roztok v předplněném peru (MYCLIC) (roztok pro injekce). Pero MYCLIC obsahuje čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý injekční roztok. Jedno balení obsahuje 2, 4, nebo 12 per a 2, 4 nebo 12 alkoholových tamponů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**Výrobce**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgie

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

### **Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

### **Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

### **Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

### **Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

### **Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

## **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**

### **Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru**

(etanercept)

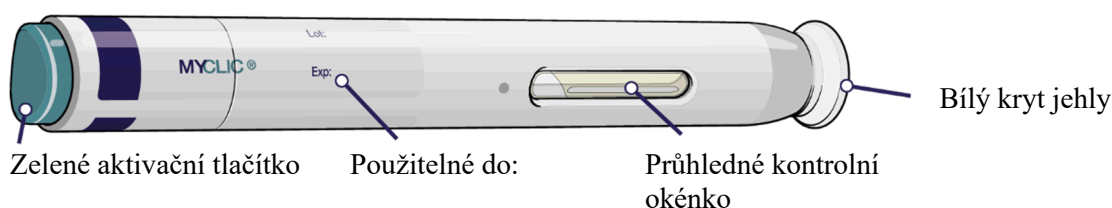
Pouze pro subkutánní injekci

#### **Úvod**

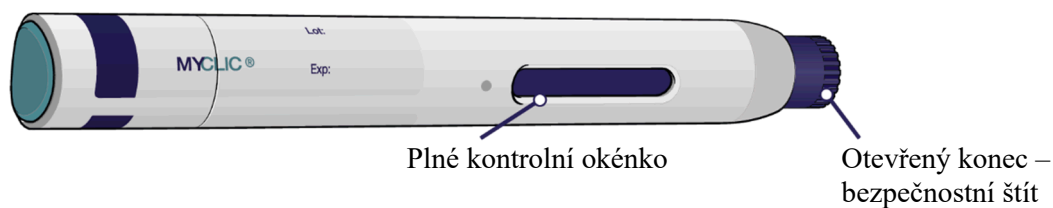
- Návod níže vysvětluje, jak použít pero MYCLIC k injekci přípravku Enbrel.
- Pečlivě si návod přečtete a postupujte podle něho krok za krokem.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám řekne, jak si aplikovat injekci přípravku Enbrel. Nesnažte se podat dávku léku, pokud si nebudete jistý(á), že rozumíte instrukci a umíte správně použít pero MYCLIC.
- Máte-li otázky týkající se injekčního podání, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

#### **Předplněné pero MYCLIC**

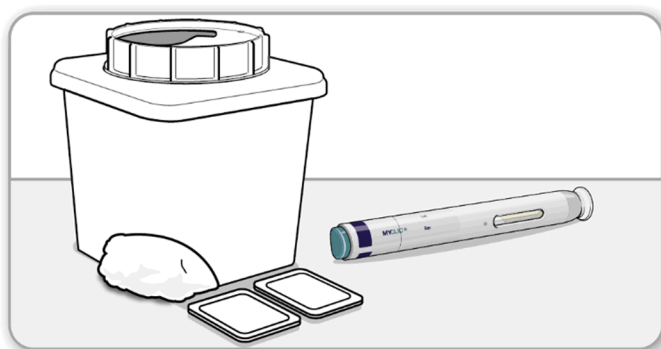
##### **Před injekcí**



## Po injekci

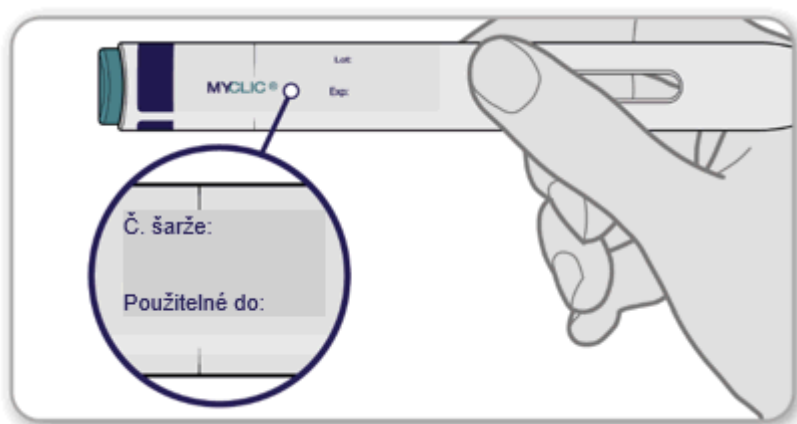


## Krok 1 Příprava před injekcí přípravku Enbrel



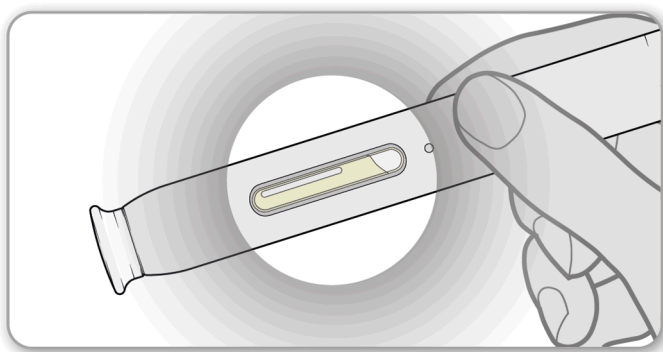
- Na čistý, dobře osvětlený rovný povrch si pro každou injekci **shromážděte** následující položky:
  - Jedno předplněné pero MYCLIC.
  - Jeden alkoholový tampon.
  - Vhodnou nádobu na ostré předměty (není součástí balení).
  - Čisté vatové tampony nebo gázové čtverce (nejsou součástí balení).
- Perem **netřepajte**.
- **Neodstraňujte** bílý kryt, dokud k tomu nebudete vyzváni v návodu.
- Pro příjemnější injekci nechte pero při pokojové teplotě po dobu 15 až 30 minut s nasazeným bílým krytem.
- **Neohřívejte** pero žádným jiným způsobem.

## Krok 2 Zkontrolujte na štítku použitelnost a dávku



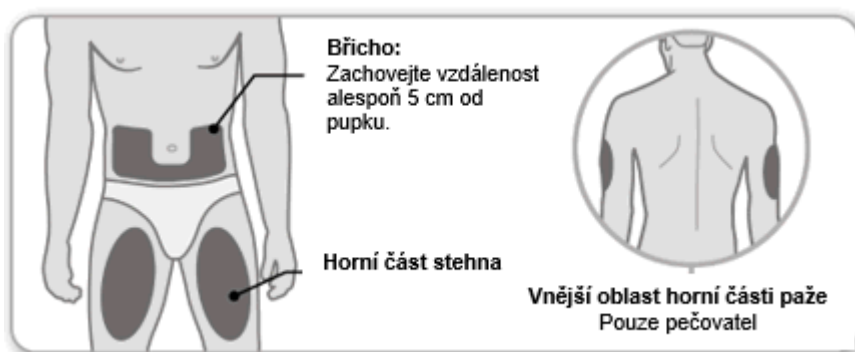
- **Zkontrolujte** datum použitelnosti (měsíc/rok) na štítku pera.
- **Ujistěte se**, že na štítku pera je uvedena správná síla dávky.
- Pokud uplynulo datum použitelnosti nebo se nejedná o Vaši předepsanou dávku, pero **nepoužívejte** a požádejte o pomoc svého lékaře.

## Krok 3 Zkontrolujte léčivý přípravek



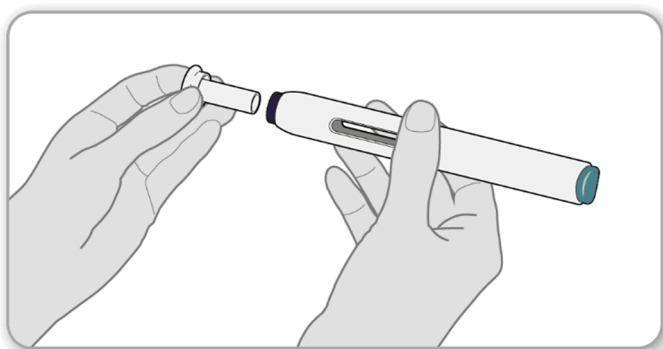
- **Zkontrolujte** léčivý přípravek v peru pohledem přes průhledné kontrolní okénko. Roztok má být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průsvitné částice bílkoviny, což je normální.
- Léčivý přípravek **nepoužívejte**, jestliže změnil barvu, je zakalený nebo jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem léčivého přípravku, požádejte o pomoc svého lékaře.
- **Poznámka:** V okénku můžete vidět vzduchovou bublinu. To je normální.

#### Krok 4 Vyberte a očistěte místo injekce



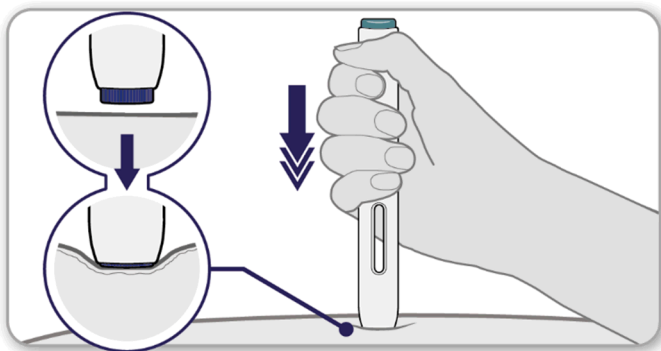
- **Vyberte** si místo injekce uprostřed přední strany horní části stehen nebo v oblasti břicha alespoň 5 cm od pupku. Pečovatel může rovněž aplikovat injekci do vnější oblasti zadní strany horní části paží.
- **Každá** injekce má být podána alespoň 3 cm od místa podání předchozí injekce. **Neaplikujte** injekci do citlivé, pohmožděné nebo tvrdé kůže. Vyhněte se jizvám nebo striím. Pokud máte lupénku, **neaplikujte** injekci přímo do žádné vyvýšené, silné, červené nebo šupinaté kůže.
- **Očistěte** místo injekce mýdlem a vodou nebo alkoholovým tamponem, pokud je to vhodné.
- **Nechte** místo injekce oschnout. **Nedotýkejte se** očištěného místa injekce, neovívejte jej ani na něj nefoukejte.

#### Krok 5 Sejměte kryt jehly



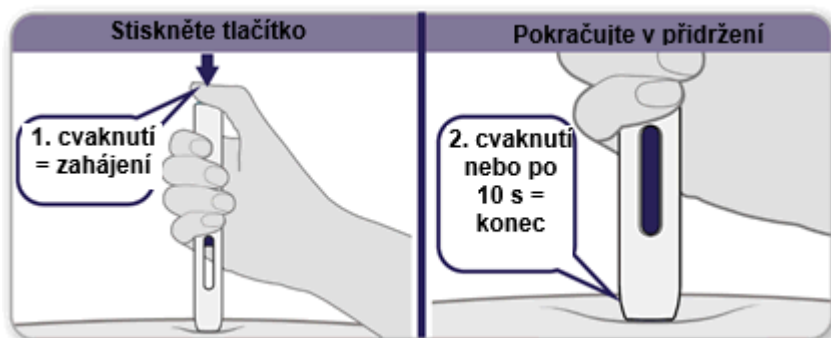
- **Sejměte** bílý kryt jehly přímým tahem. Při snímání kryt **neohýbejte**.
- Jakmile byl kryt odstraněn, znovu jej **nenasazujte**.
- Po sejmutí krytu uvidíte fialový bezpečnostní štít jehly mírně vyčnívající z konce pera. **Netlačte** na koncový bezpečnostní štít palci ani jinými prsty.
- **Nepoužívejte** pero, pokud Vám upadlo poté, co jste sejmul(a) kryt jehly.  
**Poznámka:** Na špičce jehly si můžete všimnout kapky tekutiny. To je normální.

### Krok 6 Přitlačte pero pevně na kůži



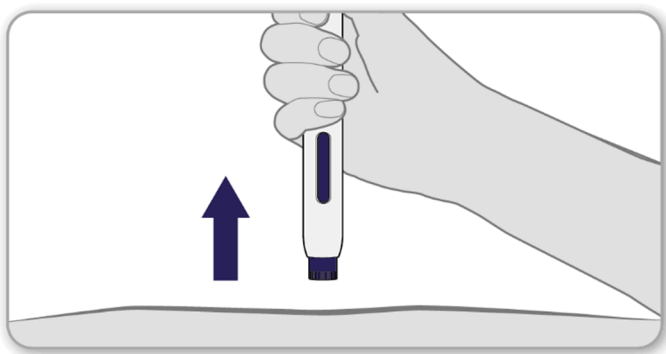
- **Zatlačte** otevřený konec pera pevně proti kůži pod úhlem 90 stupňů tak, aby byl fialový bezpečnostní štít jehly zcela zatlačen dovnitř pera.  
**Poznámka:** Zelené tlačítko budete moci stisknout pouze tehdy, když je štít jehly zcela zatlačen dovnitř pera.  
Zmáčknutím nebo natažením kůže před injekcí lze místo injekce zpevnit a usnadnit tak stisknutí injekčního tlačítka.

### Krok 7 Zahajte injekci



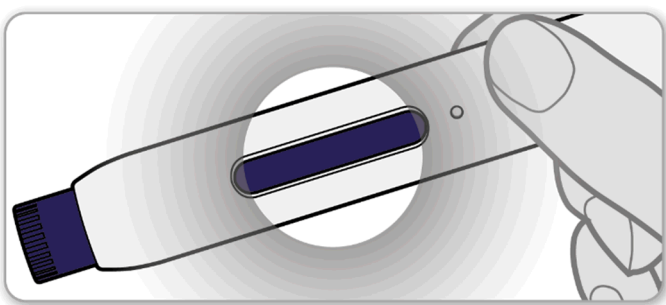
- **Stiskněte** zelené tlačítko úplně dolů a uslyšíte „cvaknutí“. Cvaknutí znamená zahájení injekce.
- **Držte** pero stále pevně na kůži, dokud neuslyšíte **druhé „cvaknutí“** nebo dokud neuplyne 10 sekund od prvního cvaknutí (podle toho, co nastane dříve).  
**Poznámka:** Pokud se Vám nedaří zahájit injekci popsáním způsobem, přitlačte pero pevněji ke kůži a poté znovu stiskněte zelené tlačítko.

### Krok 8 Sejměte pero z kůže



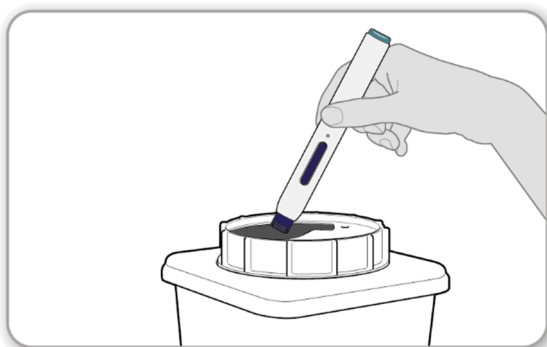
- **Sejměte** pero z kůže tak, že je zvednete rovně z místa injekce.
- Fialový bezpečnostní štít jehly se automaticky vysune, aby zakryl jehlu.

#### Krok 9 Zkontrolujte kontrolní okénko



- **Zkontrolujte** kontrolní okénko pera. Mělo by být celé fialové.
- Pokud okénko není fialové, možná jste nedostal(a) celou dávku. Požádejte o pomoc svého lékaře. **Nepokoušejte** se pero znovu použít. **Nepokoušejte** se použít jiné pero.
- Pokud si všimnete krvavé skvrny v místě injekce, přitlačte na místo injekce vatový tampon nebo gázu po dobu 10 sekund. **Netřete** místo injekce.  
**Poznámka:** Injekční tlačítko může zůstat stlačené. To je normální.

#### Krok 10 Likvidace



- Použité pero **zlikvidujte** podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. **Nepokoušejte** se na pero znovu umístit kryt.
- **Netlačte** na konec ochranného štítu jehly. Máte-li jakékoli dotazy, obraťte se na svého lékaře.  
--Konec návodu k použití--

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **ENBREL 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok pro pediatrické použití** 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako 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**

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

#### **1. Co je přípravek Enbrel a k čemu se používá**

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

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčení (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

- jestliže je dítě, o které pečujete, alergické na etanercept nebo na kteroukoli další složku léku (uvedenou v bodě 6). Jestliže dítě pocítí příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závratě nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Enbrel a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže dítěti hrozí rozvoj závažné krevní infekce zvané sepse. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.
- jestliže má dítě infekci jakéhokoli druhu. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Latex:** Pryžový hrot injekční stříkačky je vyroben z latexu (suchá přírodní pryž). Pokud se stříkačkou bude manipulovat někdo se známou nebo možnou přecitlivělostí (alergií) na latex, nebo pokud bude přípravek Enbrel podáván takové osobě, obraťte se před použitím přípravku Enbrel na lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se dítěti rozvíjí nová infekce nebo je před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého lékaře, jestliže dítě už mělo opakující se infekci nebo trpí 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 Vašeho dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že bude nadále sledovat dítě na přítomnost infekcí i poté, co přestane používat přípravek Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Enbrel. 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) svého lékaře, pokud dítě mělo tuberkulózu, nebo pokud bylo 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 svého lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud dítě má nebo mělo v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se dítě začne léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.
- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud dítě mělo hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u dítěte objeví jakékoli 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 Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže má dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transversální myelitidu. Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže dítě mělo v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než bude dítěti předepsán přípravek Enbrel, informujte svého lékaře, jestliže dítě má nebo mu někdy byl 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.

U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.

Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.

- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže se dítě dostalo do kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud dítě ve Vaší péči má zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Poradte se se svým lékařem, má-li dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** Informujte svého lékaře, trpí-li dítě cukrovkou nebo užívá-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u dítěte během léčby přípravkem Enbrel nutné snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

**Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poradte se s lékařem před případným očkovaním dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Dítě by nemělo používat přípravek Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

## Těhotenství a kojení

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojit, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 3. Jak se přípravek Enbrel používá

#### Použití u dětí a dospívajících

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Vhodná dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

10 mg injekční lahvička je určena pro děti, kterým se předepisuje dávka 10 mg nebo méně. Jedna injekční lahvička by měla být použita jen na jednu dávku pro jednoho pacienta a zbývající roztok by měl být zlikvidován.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

#### Cesta a způsob podání

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

Prášek se musí před použitím rozpustit. **Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

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

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

#### Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, 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 s injekcemi přípravku v obvyklé dny. Jestliže si nevzpomenete podat

injekci v ten den, kdy ji má dítě dostat, nezdvójnasobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 u dítěte vyskytne některý z následujících stavů, nedávejte dítěti dále přípravek Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře nebo běžte do nejbližšího zdravotnického zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním.
- Otok obličeje, krku, 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. Jestliže má dítě některý z výše uvedených příznaků, může mít alergickou reakci na přípravek Enbrel, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

### **Závažné nežádoucí účinky**

Jestliže pozorujete některý z následujících stavů, dítě může potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

- Znamky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech dítěte.
- Znamky **krevních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost.
- Znamky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině.
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů dítěte.
- Znamky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevat 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.
- Znamky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle) jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku.
- Znamky **lupusu nebo syndromu podobnému lupusu**, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava.
- Znamky **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 dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře nebo zavezte dítě do nejbližšího zdravotnického zařízení.

Znamé nežádoucí účinky přípravku Enbrel 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 dřeň); 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřeni.
- **Není známo** (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).

### Další 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 Enbrel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Před přípravou roztoku přípravku Enbrel lze přípravek Enbrel uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Enbrel vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky). Toto nové datum použitelnosti nesmí překročit datum použitelnosti vyznačené na krabičce.

Po přípravě roztoku přípravku Enbrel se doporučuje jeho okamžité použití. Roztok však lze použít do 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo že obsahuje částice. Roztok má být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic.

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 Enbrel obsahuje

Léčivou látkou je etanercept. Jedna lahvička přípravku Enbrel 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem pro pediatrické použití obsahuje 10 mg etanerceptu. Po rekonstituci roztok obsahuje 10 mg/ml etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Prášek: Mannitol (E421), sacharosa a trometamol.

Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

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

Přípravek Enbrel 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem pro pediatrické použití se dodává jako bílý prášek pro přípravu injekčního roztoku (prášek pro přípravu injekce) s

rozpouštědlem. Jedno balení obsahuje 4 injekční lahvičky, 4 předplněné injekční stříkačky s vodou na injekci, 4 injekční jehly, 4 adaptéry na lahvičky a 8 alkoholových tamponů.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**Výrobce**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amunds  
Belgie

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**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**

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

- a. Úvod
- b. Příprava před injekcí
- c. Příprava dávky přípravku Enbrel k injekci
- d. Přidávání rozpouštědla
- e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z injekční lahvičky
- f. Nasazení jehly na injekční stříkačku
- g. Výběr místa pro podání injekce
- h. Příprava místa pro podání injekce a podání roztoku přípravku Enbrel
- i. Likvidace zbylého odpadu

**a. Úvod**

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku Enbrel. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař dítěte a/nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce a množství, které má být dítěti podáno. Nesnažte se podat dítěti dávku léku, dokud si nejste jist/a, že rozumíte instrukci a umíte injekci připravit a podat.

Tato injekce se nesmí mísit v jedné injekční stříkačce ani injekční lahvičce s jinými léky. Návod, jak přípravek Enbrel uchovávat, viz bod 5.

## b. Příprava před injekcí

- Umyjte si pečlivě ruce.
- Najděte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
- Balení s dávkou má obsahovat níže vyjmenované části (jestliže je nemá, nepoužijte ho a poraďte se s lékárníkem). Použijte pouze součásti zde uvedené. **NEPOUŽÍVEJTE** žádnou jinou injekční stříkačku.

*1 injekční lahvička s přípravkem Enbrel*

*1 předplněná injekční stříkačka naplněná čirým bezbarvým rozpouštědlem (voda pro injekci)*

*1 jehla*

*1 adaptér na lahvičku*

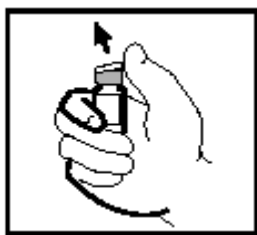
*2 tampony napuštěné alkoholem*

- Zkontrolujte dobu použitelnosti přípravku na štítku lahvičky i stříkačky. Po uplynutí měsíce a roku uvedených na obalu nesmí být použity.

## c. Příprava dávky přípravku Enbrel k injekci

- Vyndejte injekční lahvičku s přípravkem Enbrel z podnosu.
- Odstraňte krytku z plastické hmoty z lahvičky s přípravkem Enbrel. **NESNÍMEJTE** šedou zátku ani hliníkový uzávěr horní části lahvičky (viz obrázek 1).

Obrázek 1

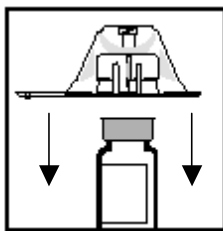


- Použijte nový tampon napuštěný alkoholem k očištění šedé zátky lahvičky s přípravkem Enbrel. Po očištění se už nedotýkejte zátky rukama ani ničím jiným.
- Postavte lahvičku na čistý rovný povrch hrdlem nahoru.
- Odstraňte papír ze zadní části balení adaptéru.
- Položte adaptér lahvičky, stále ještě v plastovém obalu, na horní část lahvičky Enbrel tak, aby hrot adaptéru lahvičky směřoval do středu zvýšeného kruhu na horní části zátky lahvičky (viz obrázek 2).
- Jednou rukou držte lahvičku pevně na pracovní ploše. Druhou rukou **SILNĚ TLAČTE DOLŮ** na obal adaptéru, až ucítíte, jak hrot adaptéru proniká zátkou lahvičky, a **UCÍTÍTE A USLYŠÍTE, JAK DO NÍ ADAPTÉR UDĚLAL DÍRU** (viz obrázek 3). **NETLAČTE** adaptér dolů pod jakýmkoli úhlem (viz obrázek 4). Je důležité, aby hrot adaptéru úplně proniknul zátkou lahvičky.

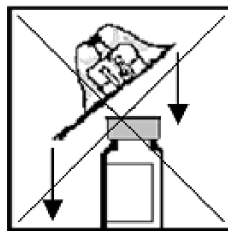
Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4



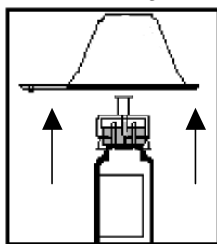
**SPRÁVNĚ**

**NESPRÁVNĚ**

- Jednou rukou držte lahvičku, druhou pak odstraňte plastický obal z adaptéru lahvičky (viz obrázek 5).

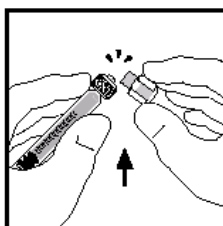


Obrázek 5



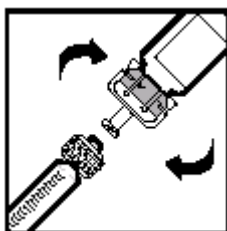
- Odstraňte ochranný kryt ze špičky injekční stříkačky ulomením bílé krytky v místě perforace. To se provede držením límce bílé krytky jednou rukou a pevným uchopením konce bílé krytky druhou rukou a jejím střídavým ohýbáním dolů a nahoru až do jejího odlomení (viz obrázek 6). **NEODSTRAŇUJTE bílý límec, který zůstává na injekční stříkačce.**

Obrázek 6



- Nepoužívejte stříkačku, která již měla ulomenou perforaci mezi špičkou injekční stříkačky a límcem. Začněte znovu s jiným dávkovacím balením.
- Držte skleněné tělo injekční stříkačky (ne bílý límec) jednou rukou, adaptér lahvičky (ne lahvičku) druhou rukou a spojte stříkačku s adaptérem vložení hrotu do otvoru a otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz obrázek 7).

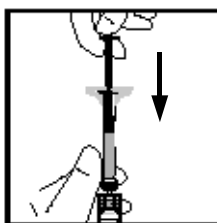
Obrázek 7



#### d. Přidávání rozpouštědla

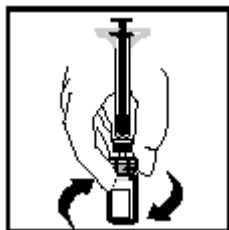
- Zatímco držíte lahvičku hrdlem nahoru na pracovní ploše, **VELMI POMALU** tlačte pístem, až bude všechno rozpouštědlo v lahvičce. Tímto způsobem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublinek) v roztoku (viz obrázek 8).
- Jakmile je rozpouštědlo v lahvičce s přípravkem Enbrel, píst se může samovolně zvedat. Je to důsledek tlaku vzduchu, což není důvodem ke znepokojení.

Obrázek 8



- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou, rozpouštějte prášek několika jemnými krouživými pohyby (viz obrázek 9). **NETŘEPEJTE** s lahvičkou. Počkejte, až se rozpustí veškerý prášek (obvykle méně než 10 minut). Vzniklý roztok by měl být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je běžné. **NEPOUŽÍVEJTE** přípravek Enbrel, jestliže se veškerý prášek do 10 minut nerozpustil. Začněte znovu s jiným balením.

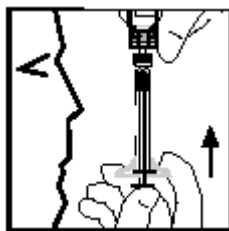
Obrázek 9



#### e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z injekční lahvičky

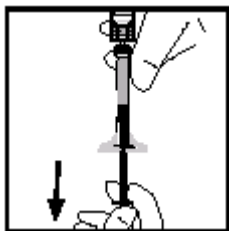
- Váš lékař nebo zdravotní sestra Vás poučí o správném množství roztoku, které musí být nasáto z injekční lahvičky. Pokud Vám lékař nedal tyto instrukce, prosím, kontaktujte ho.
- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou a adaptérem, držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí. Úplně stlačte píst směrem do lahvičky (viz obrázek 10).

Obrázek 10



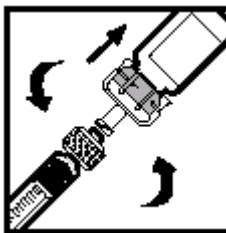
- Pak pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 11). Pro děti se do injekční stříkačky nasaje pouze část roztoku podle doporučení lékaře. Po nasátí roztoku z lahvičky můžete mít ve stříkačce nějaký vzduch. Neznepokojte se tím, odstraníte jej v následujícím kroku.

Obrázek 11



- Držte lahvičku ve svislé poloze a odšroubujte stříkačku od adaptéru lahvičky otáčením proti směru hodinových ručiček (viz obrázek 12).

Obrázek 12

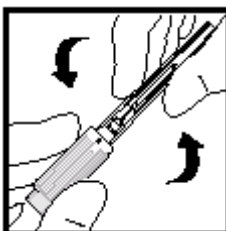


- Položte předplněnou injekční stříkačku na čistou rovnou pracovní plochu. Dávejte pozor, aby se špička ničeho nedotkla. Dbejte na to, abyste přitom nestlačil(a) píst.

**f. Nasazení jehly na injekční stříkačku**

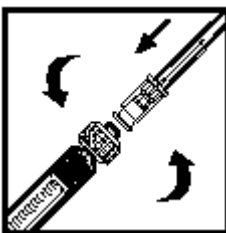
- Jehla je balena v plastovém obalu, aby byla sterilní.
- Při otvírání plastového obalu uchopte jeho krátký široký konec do jedné ruky. Druhou rukou chyťte jeho delší část.
- Ohýbáním většího konce nahoru a dolů ulomte pojistku (viz obrázek 13)

Obrázek 13



- Po odlomení pojistky odstraňte krátký široký konec plastového obalu.
- Jehla zůstane v delší části obalu.
- Držte obal s jehlou v jedné ruce, druhou rukou uchopte stříkačku a vložte její hrot do otvoru jehly.
- Spojte stříkačku s jehlou otáčením ve směru hodinových ručiček, až do úplného zajištění (viz obrázek 14).

Obrázek 14



- Opatrně sejměte plastový kryt rovným tahem směrem od jehly. Dbejte přitom na to, abyste se jehlou ničeho nedotknul(a) (viz obrázek 15). Dejte pozor, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.

Obrázek 15



- Držte stříkačku jehlou vzhůru. Vyžehňte vzduchové bubliny pomalým stlačením pístu, až je veškerý vzduch odstraněn (viz obrázek 16).

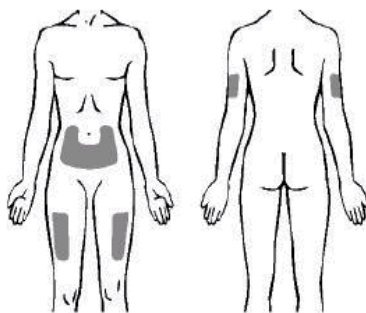
Obrázek 16



#### g. Výběr místa pro injekci

- Doporučují se 3 místa k podání injekce: (1) přední část střední oblasti stehna; (2) břicho, kromě oblasti do 5 cm kolem pupku; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 17). Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl(a) byste použít vnější oblast horní části paže.

Obrázek 17

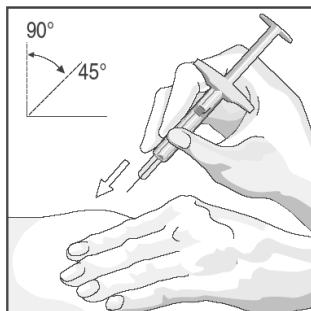


- Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. **Nepodávejte** injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.)
- Jestliže má dítě lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých kožních polí (lupénkou poškozená kůže).

#### h. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku Enbrel

- Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku Enbrel novým alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
- Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
- Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 18). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro dítě nej pohodlnější. Dávejte pozor, abyste netlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu, nebo velkou silou.

Obrázek 18



- Jakmile je celá jehla uvnitř, pusťte kůži, kterou jste držel(a). Volnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržení její dolní části. Pak stlačte píst a **pomalů** a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 19).

Obrázek 19



- Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu.
- Na místo vpichu přitlačte asi na 10 vteřin vatový tampon. Může dojít k slabému krvácení z injekčního místa. **NETŘETE** toto místo. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit.

#### i. Likvidace zbylého odpadu

- Injekční stříkačka a jehla nesmí být **NIKDY** znovu použity. Použitou jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

**Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, kteří znají přípravek Enbrel.**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Enbrel 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán 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

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 6 bodů:

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

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

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Enbrel použít k léčení středně těžkého až těžkého **revmatoidního zánětu kloubů (revmatoidní artritida)**, **revmatoidního zánětu kloubů s lupénkou (psoriatická artritida)**, závažných **axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře)** včetně **ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)** a středně těžké až těžké **lupénky (psoriáza)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U revmatoidní artritidy se přípravek Enbrel obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Enbrel 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 Enbrel zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Enbrel zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:

- Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
- Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, alergičtí na etanercept nebo na kteroukoli další složku léku (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závratě nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Enbrel a ihned vyhledejte lékaře;
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj závažné krevní infekce zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem;
- jestliže Vy nebo dítě máte infekci jakéhokoli druhu. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého 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 Vašeho 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 Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčbu přípravkem Enbrel. 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) svého lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu nebo pokud jste Vy nebo dítě 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 léčby nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně svého lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.
- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčbu přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.

- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky či 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 Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte svého 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.  
U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina, včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.  
Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Latex:** Kryt jehly je zhotoven z latexu (suchá přírodní pryž). Pokud bude s krytem jehly zacházet nebo bude přípravek Enbrel dostávat osoba se známou nebo možnou přecitlivělostí (alergií) na latex, informujte před podáním přípravku Enbrel svého lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte prosím svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** 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 Enbrel snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

Očkování: Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkovaním dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.



## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojit, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

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

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Enbrel obsahuje sodík**

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

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

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Enbrel je příliš silný, nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Zásobní vložka pro dávkovací zařízení je k dispozici s dávkami o síle 25 mg a 50 mg.

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

### Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaných 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

### 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 dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Enbrel používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek Enbrel účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

## **Použití u dětí a dospívajících**

Vhodná 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 Enbrel (10 mg, 25 mg nebo 50 mg).

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) podávaná dvakrát týdně nebo dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) podávaná jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) podávaná jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření příslušné dávky.

## **Cesta a způsob podání**

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

**Podrobný návod k injekci přípravku Enbrel je k dispozici v „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

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

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

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

## **Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, 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 s injekcemi přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvójnasobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, krku, rukou nebo nohou
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, 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 Enbrel, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

## Závažné nežádoucí účinky

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

- Znamky **závažné infekce** jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech
- Znamky **krvních chorob** jako krvácení, podlitiny nebo bledost
- Znamky **nervových poruch** jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání** jako únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů
- **Znamky 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
- Znamky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle), jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku
- Znamky **lupusu nebo syndromu podobného lupusu**, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava
- Znamky **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 nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Znamé nežádoucí účinky přípravku Enbrel 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) (nedostávají 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 dřeň); 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 erythematoses 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřeni.
- **Není známo** (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).

### 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 Enbrel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávejte zásobní vložku pro dávkovací zařízení v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí zásobní vložky pro dávkovací zařízení z chladničky počkejte přibližně 15–30 minut, až dosáhne roztok přípravku Enbrel v zásobní vložce pro dávkovací zařízení pokojové teploty. Nezahřívajte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek ihned použít.

Zásobní vložky pro dávkovací zařízení lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) jednorázově po dobu až 4 týdnů s ochranou proti světlu; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchovávány v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy bylo dávkovací zařízení s přípravkem Enbrel vyjmuty z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení prohlédnutím přes inspekční okénko. Roztok má být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé bílé nebo průhledné částice bílkovin. Toto je normální vzhled přípravku Enbrel. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem roztoku, požádejte o pomoc lékárníka.

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 Enbrel obsahuje**

#### Enbrel 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení.

Léčivou látkou je etanercept. Jedna zásobní vložka pro dávkovací zařízení obsahuje 0,5 ml roztoku obsahujícího 25 mg etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### **Jak přípravek Enbrel vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Enbrel se dodává jako injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení připravené k použití. Zásobní vložka pro dávkovací zařízení je určena k použití se zařízením SMARTCLIC. Toto zařízení se dodává samostatně. Roztok je čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý.

#### Enbrel 25 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Krabičky obsahují 4, 8 nebo 24 zásobních vložek pro dávkovací zařízení s 8, 16 nebo 48 alkoholovými tampony. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**Výrobce**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgie

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

**België/Belgique/Belgien****Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana*

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**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>

# Návod k použití

## *Enbrel*

(etanercept)

25 mg /0,5 ml

Pouze pro subkutánní injekci

### Důležité informace

- Tento návod k použití si uschovejte, ukazuje krok za krokem, jak připravit a aplikovat injekci.
- Přípravek Enbrel použijte až poté, co si tento návod k použití přečtete a porozumíte mu.
- Přípravek Enbrel použijte až poté, co Vám zdravotnický pracovník poskytne školení.
- Zásobní vložka pro dávkovací zařízení obsahuje jednu dávku přípravku Enbrel a musí být použita výhradně se zařízením SMARTCLIC.
- Zásobní vložka pro dávkovací zařízení a zařízení SMARTCLIC se v tomto návodu k použití nazývají „zásobní vložka“ a „zařízení“.
- Pokud používáte zařízení poprvé, ujistěte se, že jste dodržel(a) pokyny pro nastavení uvedené v samostatné uživatelské příručce. Dokud nedokončíte nastavení, nebudete moci zařízení používat.
- **Nepokoušejte** se zásobní vložky používat s žádným jiným zařízením.
- **Nesdílejte** zásobní vložky a zařízení s jinou osobou.
- **Netřeste** zásobními vložkami ani zařízením, které obsahuje zásobní vložku.
- **Nepoužívejte** znovu zásobní vložku, pokud byl odstraněn kryt jehly.
- Zabraňte rozlití kapaliny na zásobní vložky nebo zařízení. Zásobní vložky ani zařízení nikdy neproplachujte a neponořujte do vody.
- Informace o přístupu k nabídkám, používání zkušební zásobní vložky, pokročilém použití a řešení chybových zpráv naleznete v samostatné uživatelské příručce k zařízení.

### Uchovávání

- Zásobní vložky uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Zásobní vložky **chraňte** před mrazem. Zásobní vložky **neuchovávejte** v zařízení.
- Zásobní vložky až do použití uchovávejte v původní krabičce, aby byly chráněny před přímým slunečním světlem.
- Zásobní vložky můžete uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu až 4 týdnů. Poté, co dosáhnou pokojové teploty, je již **nevracejte** do chladničky.
- Zásobní vložky a zařízení uchovávejte mimo dohled a dosah dětí a dospívajících.
- Informace o uchovávání a čištění zařízení naleznete v uživatelské příručce k zařízení.

### Potřebný materiál

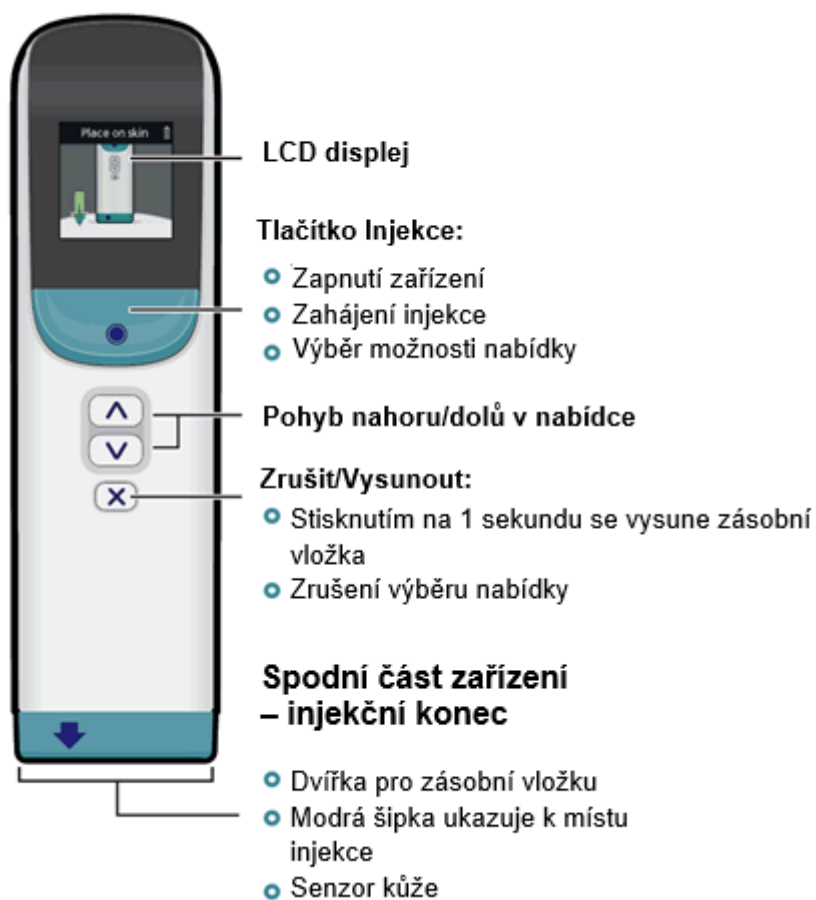
- Na čistém rovném povrchu **si připravte** následující materiál:
  - o krabička přípravku Enbrel obsahující zásobní vložky,
  - o zařízení SMARTCLIC,
  - o alkoholové tampony,
  - o čisté vatové tampony nebo gázové čtverce (nejsou součástí balení),
  - o vhodná nádoba na ostré předměty (není součástí balení).
- Pokud krabička upadne na zem nebo je poškozená, **nepoužívejte** ji.  
**Poznámka:** Pokud nemáte vše, co potřebujete, obraťte se na svého lékaře.



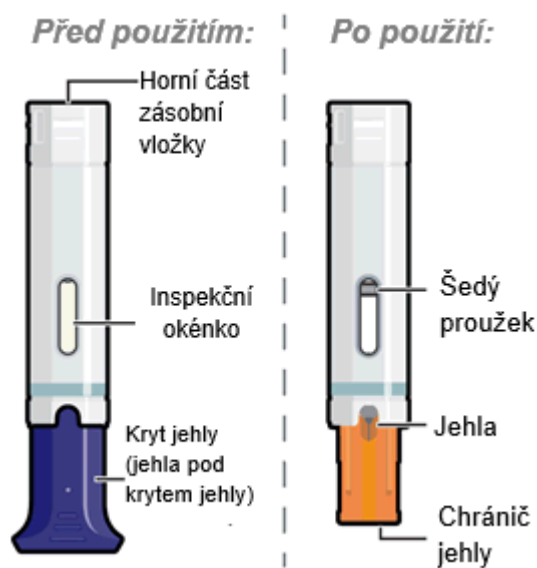
## Zařízení:

Další informace naleznete v uživatelské příručce.

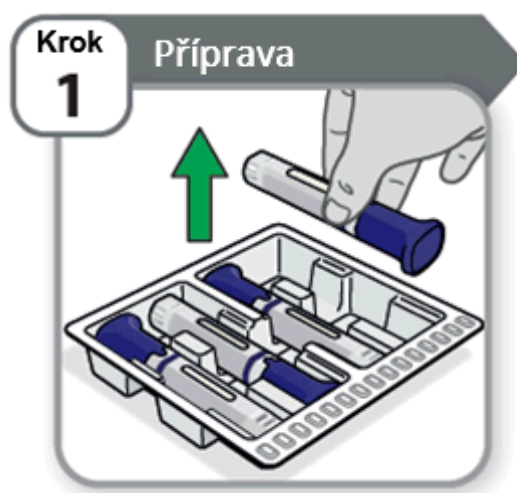
### Horní část zařízení



### Zásobní vložka:



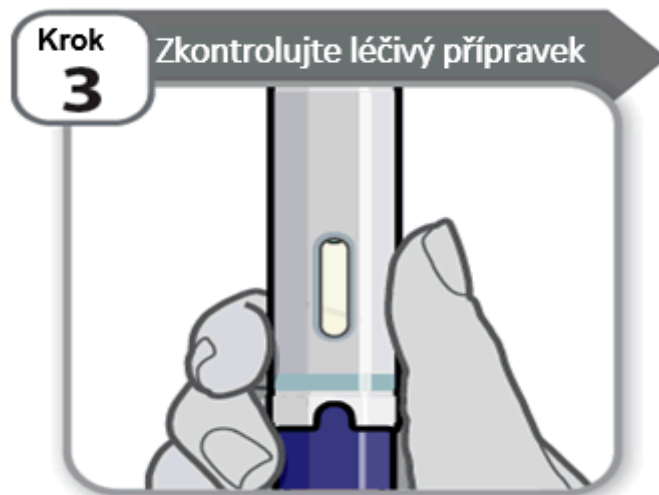
## Přípravné kroky



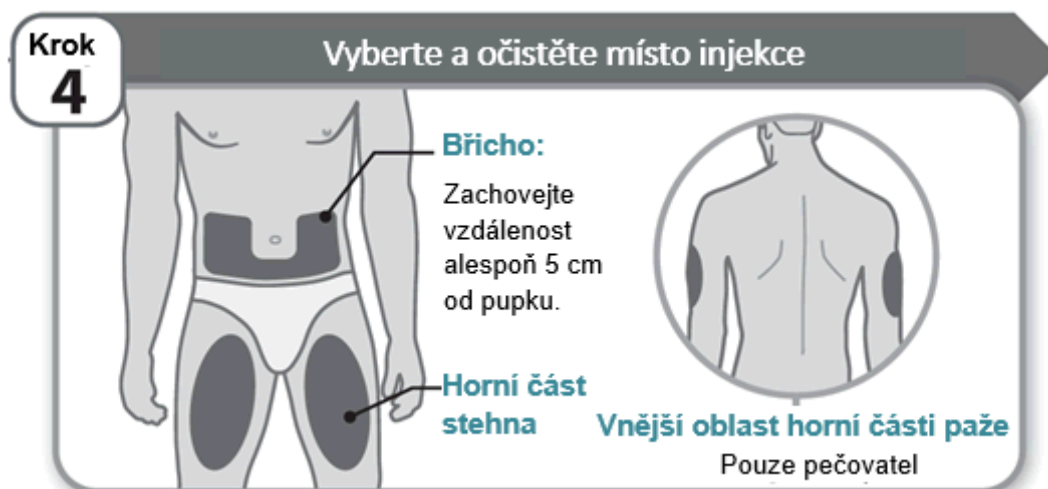
- **Vyjměte** z podnosu uvnitř krabičky 1 zásobní vložku.
- **Vraťte** krabičku a podnos s nepoužitými zásobními vložkami zpět do chladničky.
- **Umyjte** a osušte si ruce.
- Aby byla injekce příjemnější, nechte zásobní vložku při pokojové teplotě mimo přímé sluneční světlo po dobu přibližně **15–30 minut**.  
**Nepoužívejte** žádný jiný způsob zahřátí zásobní vložky.



- **Zkontrolujte** datum použitelnosti a dávku léčivého přípravku vytištěné na štítku. Zásobní vložku **nepoužívejte**, pokud uplynulo datum použitelnosti nebo pokud se nejedná o dávku léčivého přípravku, kterou máte předepsanou.
- **Zkontrolujte** zásobní vložku a **nepoužívejte** ji, pokud:
  - o spadla na zem, i když se nezdá být poškozená,
  - o je poškozená,
  - o kryt jehly je uvolněný,
  - o byla zmrazena nebo vystavena horku,
  - o byla při pokojové teplotě po dobu více než 4 týdnů,
  - o po dosažení pokojové teploty byla vrácena do chladničky.
- **Nesnímejte** kryt jehly, dokud k tomu nedostanete pokyn.



- **Zkontrolujte** léčivý přípravek inspekčním okénkem; měl by být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice bílkovin, to je normální.
  - **Nepoužívejte** léčivý přípravek, jestliže změnil barvu, je zakalený nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice.
  - Zásobní vložkou **netřeste**.
- Poznámka:** Pokud máte ohledně léčivého přípravku nějaké otázky, obraťte se na svého lékaře.



- **Vždy vyberte** místo v oblasti břicha, horní části stehna nebo vnější oblasti horní části paže (pouze pečovatel).
  - **Vyberte** místo injekce nejméně 3 cm od místa poslední injekce a nejméně 5 cm od pupku.
  - **Neaplikujte** injekci do kostnatých míst nebo do míst s narušenou, zhmožděnou, zarudlou, bolestivou (citlivou) nebo ztvrdlou kůží. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie).
  - **Neaplikujte** injekci přes oblečení.
- Poznámka:** Pokud máte lupénku, **neaplikujte** injekci přímo do vyvýšených, silných, zarudlých nebo šupinatých ploch nebo jiných postižení na kůži.
- **Očistěte** místo injekce přiloženým alkoholovým tamponem a **nechte oschnout**.

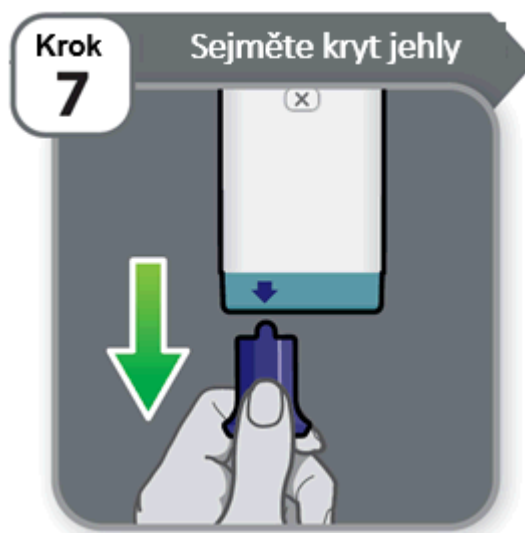


- **Očistěte** injekční konec zařízení samostatně dodávaným alkoholovým tamponem.
- Před aplikací injekce **nechte** injekční konec oschnout.

### Kroky aplikace injekce



- Zásobní vložku pevně **vtlačte rovně** skrz dvířka pro zásobní vložku, aniž byste ji otáčel(a), až už ji nebude možné dál zasunout. Po správném zasunutí zásobní vložky se zařízení zapne.
- **Zkontrolujte**, že je na displeji zobrazeno 25 mg a že neuplynulo datum použitelnosti.  
**Poznámka:** Po 90 sekundách nečinnosti se zařízení vypne. Stisknutím a podržením tlačítka Injekce zařízení opět zapnete.



- **Sejměte** kryt jehly tak, že ho pevně stáhnete dolů.
- Kryt jehly **vyhod'te** do vhodné nádoby na ostré předměty.
- Co nejdříve po sejmutí krytu jehly **aplikujte injekci**.
- Kryt jehly znovu **nenasazujte**.  
**Upozornění:** Po sejmutí krytu jehly **nevkládejte** do zařízení prsty, abyste předešl(a) poranění jehlou.  
**Poznámka:** Pokud chcete injekci zrušit a zásobní vložku vysunout, stiskněte na 1 sekundu tlačítko Zrušit/Vysunout (X).

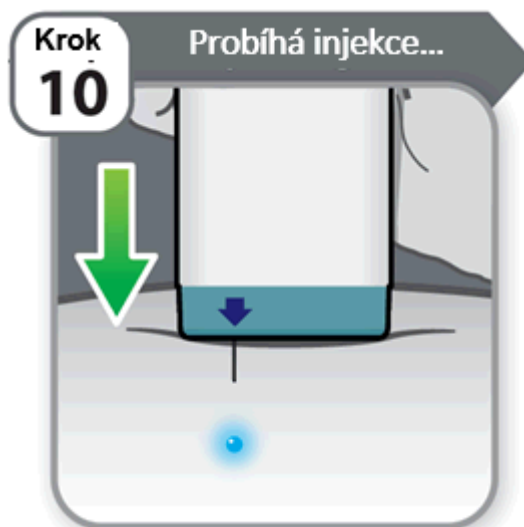


- **Umístěte** zařízení tak, aby **modrá šipka** ukazovala v úhlu 90 stupňů k místu injekce.
- **Ujistěte se**, že vidíte na displej na zařízení.
- **Nesvírejte** kůži kolem místa injekce.  
**Upozornění:** Pokud zařízení s vloženou zásobní vložkou upustíte na zem, zásobní vložku vysuňte a zlikvidujte.  
Viz stránka Řešení potíží v uživatelské příručce k zařízení.



- Až se na displeji zobrazí příslušný pokyn, **stisknutím a podržením** tlačítka Injekce zahajte aplikaci injekce.

**Poznámka:** Po zahájení aplikace můžete tlačítko Injekce uvolnit.



- **Držte** zařízení u kůže a počkejte, dokud nebude injekce léčivého přípravku dokončena.
  - **Sledujte** displej na zařízení.
  - Zařízení **neposouvejte, nenaklánějte ani neoddlujte** od kůže, dokud se na displeji nezobrazí příslušný pokyn.
- Poznámka:** Pokud zařízení oddálíte předčasně, **nepřikládejte** ho zpět na místo injekce ani neaplikujte další dávku. obraťte se na svého lékaře a požádejte ho o radu.



- Zařízení **oddalte** od kůže. Na zařízení se zobrazí informace, že injekce byla dokončena.
- **Počkejte**. Zásobní vložka se částečně vysune ze spodní strany zařízení. Může to trvat až 10 sekund.  
Po tuto dobu proto **nezakrývejte** spodní stranu zařízení.  
**Nevkládejte** prsty do zařízení, protože po tuto dobu bude jehla obnažená.
- Pokud si na místě injekce všimnete krvavé skvrnky, přiložte vatový tampon nebo gázu a nechte je přiložené, dokud krvácení neustane. **Netřete**.



- Poté, co zařízení zásobní vložku částečně vysune, **vytáhněte** ji rovně ven ze zařízení.
- **Zkontrolujte**, že je zásobní vložka prázdná a v inspekčním okénku je vidět šedý proužek. Pokud tomu tak není, možná jste nedostal(a) celou dávku. Obraťte se na svého lékaře a požádejte ho o radu.
- Zásobní vložku **znovu nepoužívejte** ani ji znovu nevklaďte do zařízení.
- Použitou zásobní vložku ihned **vyhod'te** do vhodné nádoby na ostré předměty dle pokynů zdravotnického pracovníka nebo lékárníka a v souladu s místními zákony o zdraví a bezpečnosti.

– Konec návodu k použití –

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Enbrel 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení 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.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Enbrel.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán 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

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 6 bodů:

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

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

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Enbrel použít k léčení středně těžkého až těžkého **revmatoidního zánětu kloubů (revmatoidní artritida)**, **revmatoidního zánětu kloubů s lupénkou (psoriatická artritida)**, závažných **axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře)** včetně **ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)** a středně těžké až těžké **lupénky (psoriáza)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U revmatoidní artritidy se přípravek Enbrel obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Enbrel 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 Enbrel zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Enbrel zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:



- Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
- Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entesitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

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

### Nepoužívejte přípravek Enbrel

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, alergičtí na etanercept nebo na kteroukoli další složku léku (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závratě nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Enbrel a ihned vyhledejte lékaře;
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj závažné krevní infekce zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem;
- jestliže Vy nebo dítě máte infekci jakéhokoli druhu. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Enbrel se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závratě nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Enbrel a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého 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 Vašeho 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 Enbrel.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčbu přípravkem Enbrel. 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) svého lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste Vy nebo dítě 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 léčby nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně svého lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit přípravkem Enbrel. Léčba přípravkem Enbrel může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Enbrel používat.
- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčbu přípravkem Enbrel, pokud se infekce zhorší.

- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky či 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 Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte svého 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 Enbrel podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.  
U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek Enbrel nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek Enbrel, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina, včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.  
Někteří pacienti užívající přípravek Enbrel onemocněli rakovinou kůže. Informujte svého lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Enbrel. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Latex:** Kryt jehly je zhotoven z latexu (suchá přírodní pryž). Pokud bude s krytem jehly zacházet nebo bude přípravek Enbrel dostávat osoba se známou nebo možnou přecitlivělostí (alergií) na latex, informujte před podáním přípravku Enbrel svého lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte prosím svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** 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 Enbrel snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

Očkování: Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Enbrel. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání přípravku Enbrel, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poradte se s lékařem před případným očkovaním dítěte.

Přípravek Enbrel by neměl být obvykle podáván dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## Další léčivé přípravky a přípravek Enbrel

Informujte lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat Enbrel s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Enbrel se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Enbrel, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek Enbrel, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek Enbrel 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 přípravek Enbrel. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Enbrel kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

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

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Enbrel obsahuje sodík**

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

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

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Enbrel je příliš silný, nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Zásobní vložka pro dávkovací zařízení je k dispozici s dávkami o síle 25 mg a 50 mg.

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

### Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaných 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

### 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 dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Enbrel používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek Enbrel účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

## **Použití u dětí a dospívajících**

Vhodná 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 Enbrel (10 mg, 25 mg nebo 50 mg).

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entesitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) podávaná dvakrát týdně nebo dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) podávaná jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku Enbrel na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) podávaná jednou týdně. Pokud přípravek Enbrel nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření příslušné dávky.

## **Cesta a způsob podání**

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s jídlem nebo pitím nebo bez nich.

**Podrobný návod k injekci přípravku Enbrel je k dispozici v „Návod k použití“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným přípravkem.

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

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

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

## **Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Enbrel**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, 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 s injekcemi přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvójnasobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití 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 Enbrel. Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, krku, rukou nebo nohou
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, 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 Enbrel, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

## Závažné nežádoucí účinky

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

- Znamky **závažné infekce** jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech
- Znamky **krvních chorob** jako krvácení, podlitiny nebo bledost
- Znamky **nervových poruch** jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání** jako únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů
- **Znamky 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
- Znamky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle), jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku
- Znamky **lupusu nebo syndromu podobného lupusu**, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava
- Znamky **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 nežádoucích účinků, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Znamé nežádoucí účinky přípravku Enbrel 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) (nedostávají 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 dřeň); 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; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), 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“); 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 dřeni.
- **Není známo** (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).

### 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 Enbrel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávejte zásobní vložku pro dávkovací zařízení v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí zásobní vložky pro dávkovací zařízení z chladničky počkejte přibližně 15–30 minut, až dosáhne roztok přípravku Enbrel v zásobní vložce pro dávkovací zařízení pokojové teploty. Nezahřívajte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek ihned použít.

Zásobní vložky pro dávkovací zařízení lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) jednorázově po dobu až 4 týdnů s ochranou proti světlu; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchovávány v chladu (v chladničce). Přípravek Enbrel musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy bylo dávkovací zařízení s přípravkem Enbrel vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Enbrel zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení prohlédnutím přes inspekční okénko. Roztok má být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé bílé nebo průhledné částice bílkovin. Toto je normální vzhled přípravku Enbrel. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem roztoku, požádejte o pomoc lékárníka.

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 Enbrel obsahuje**

#### Enbrel 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Léčivou látkou je etanercept. Jedna zásobní vložka pro dávkovací zařízení obsahuje 1,0 ml roztoku obsahujícího 50 mg etanerceptu.

Dalšími složkami jsou:

Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### **Jak přípravek Enbrel vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Enbrel se dodává jako injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení připravené k použití. Zásobní vložka pro dávkovací zařízení je určena k použití se zařízením SMARTCLIC. Toto zařízení se dodává samostatně. Roztok je čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý.

#### Enbrel 50 mg injekční roztok v zásobní vložce pro dávkovací zařízení

Krabičky obsahují 2, 4 nebo 12 zásobních vložek pro dávkovací zařízení s 4, 8 nebo 24 alkoholovými tampony. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

**Výrobce**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgie

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana*



Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**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>

# Návod k použití

## *Enbrel*

(etanercept)

50 mg /1 ml

Pouze pro subkutánní injekci

### Důležité informace

- Tento návod k použití si uschovejte, ukazuje krok za krokem, jak připravit a aplikovat injekci.
- Přípravek Enbrel použijte až poté, co si tento návod k použití přečtete a porozumíte mu.
- Přípravek Enbrel použijte až poté, co Vám zdravotnický pracovník poskytne školení.
- Zásobní vložka pro dávkovací zařízení obsahuje jednu dávku přípravku Enbrel a musí být použita výhradně se zařízením SMARTCLIC.
- Zásobní vložka pro dávkovací zařízení a zařízení SMARTCLIC se v tomto návodu k použití nazývají „zásobní vložka“ a „zařízení“.
- Pokud používáte zařízení poprvé, ujistěte se, že jste dodržel(a) pokyny pro nastavení uvedené v samostatné uživatelské příručce. Dokud nedokončíte nastavení, nebudete moci zařízení používat.
- **Nepokoušejte** se zásobní vložky používat s žádným jiným zařízením.
- **Nesdílejte** zásobní vložky a zařízení s jinou osobou.
- **Netřeste** zásobními vložkami ani zařízením, které obsahuje zásobní vložku.
- **Nepoužívejte** znovu zásobní vložku, pokud byl odstraněn kryt jehly.
- Zabraňte rozlití kapaliny na zásobní vložky nebo zařízení. Zásobní vložky ani zařízení nikdy neproplachujte a neponořujte do vody.
- Informace o přístupu k nabídkám, používání zkušební zásobní vložky, pokročilém použití a řešení chybových zpráv naleznete v samostatné uživatelské příručce k zařízení.

### Uchovávání

- Zásobní vložky uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Zásobní vložky **chraňte** před mrazem. Zásobní vložky **neuchovávejte** v zařízení.
- Zásobní vložky až do použití uchovávejte v původní krabičce, aby byly chráněny před přímým slunečním světlem.
- Zásobní vložky můžete uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu až 4 týdnů. Poté, co dosáhnou pokojové teploty, je již **nevracejte** do chladničky.
- Zásobní vložky a zařízení uchovávejte mimo dohled a dosah dětí a dospívajících.
- Informace o uchovávání a čištění zařízení naleznete v uživatelské příručce k zařízení.

### Potřebný materiál

- Na čistém rovném povrchu **si připravte** následující materiál:
  - o krabička přípravku Enbrel obsahující zásobní vložky,
  - o zařízení SMARTCLIC,
  - o alkoholové tampony,
  - o čisté vatové tampony nebo gázové čtverce (nejsou součástí balení),
  - o vhodná nádoba na ostré předměty (není součástí balení).
- Pokud krabička upadne na zem nebo je poškozená, **nepoužívejte** ji.  
**Poznámka:** Pokud nemáte vše, co potřebujete, obraťte se na svého lékaře.

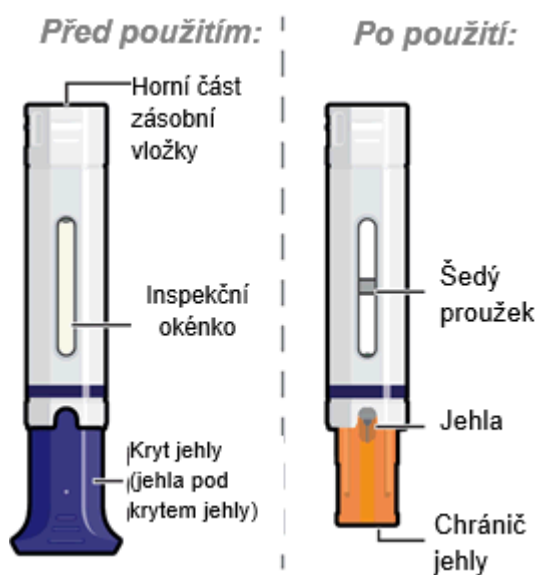
## Zařízení:

Další informace naleznete v uživatelské příručce.

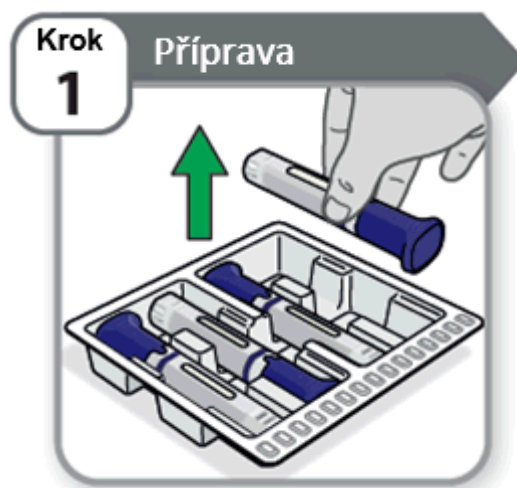
### Horní část zařízení



### Zásobní vložka:



## Přípravné kroky



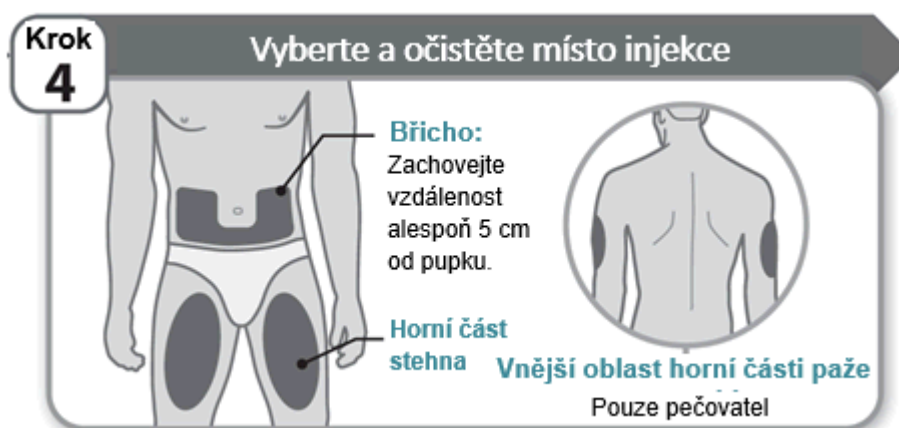
- **Vyjměte** z podnosu uvnitř krabičky 1 zásobní vložku.
- **Vraťte** krabičku a podnos s nepoužitými zásobními vložkami zpět do chladničky.
- **Umyjte** a osušte si ruce.
- Aby byla injekce příjemnější, nechte zásobní vložku při pokojové teplotě mimo přímé sluneční světlo po dobu přibližně **15–30 minut**.  
**Nepoužívejte** žádný jiný způsob zahřátí zásobní vložky.



- **Zkontrolujte** datum použitelnosti a dávku léčivého přípravku vytištěné na štítku. Zásobní vložku **nepoužívejte**, pokud uplynulo datum použitelnosti nebo pokud se nejedná o dávku léčivého přípravku, kterou máte předepsanou.
- **Zkontrolujte** zásobní vložku a **nepoužívejte** ji, pokud:
  - o spadla na zem, i když se nezdá být poškozená,
  - o je poškozená,
  - o kryt jehly je uvolněný,
  - o byla zmrazena nebo vystavena horku,
  - o byla při pokojové teplotě po dobu více než 4 týdnů,
  - o po dosažení pokojové teploty byla vrácena do chladničky.
- **Nesnímejte** kryt jehly, dokud k tomu nedostanete pokyn.



- **Zkontrolujte** léčivý přípravek inspekčním okénkem; měl by být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice bílkovin, to je normální.
  - **Nepoužívejte** léčivý přípravek, jestliže změnil barvu, je zakalený nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice.
  - Zásobní vložkou **netřeste**.
- Poznámka:** Pokud máte ohledně léčivého přípravku nějaké otázky, obraťte se na svého lékaře.



- **Vždy vyberte** místo v oblasti břicha, horní části stehna nebo vnější oblast horní části paže (pouze pečovatel).
  - **Vyberte** místo injekce nejméně 3 cm od místa poslední injekce a nejméně 5 cm od pupku.
  - **Neaplikujte** injekci do kostnatých míst nebo do míst s narušenou, zhmožděnou, zarudlou, bolestivou (citlivou) nebo ztvrdlou kůží. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie).
  - **Neaplikujte** injekci přes oblečení.
- Poznámka:** Pokud máte lupénku, **neaplikujte** injekci přímo do vyvýšených, silných, zarudlých nebo šupinatých ploch nebo jiných postižení na kůži.
- **Očistěte** místo injekce přiloženým alkoholovým tamponem a **nechte oschnout**.

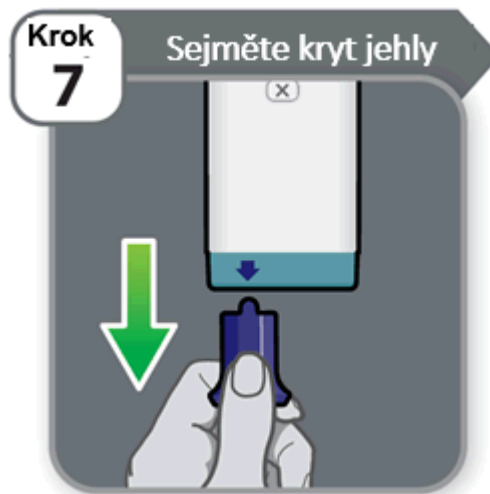


- **Očistěte** injekční konec zařízení samostatně dodávaným alkoholovým tamponem.
- Před aplikací injekce **nechte** injekční konec oschnout.

### Kroky aplikace injekce



- Zásobní vložku pevně **vtlačte rovně** skrz dvířka pro zásobní vložku, aniž byste ji otáčel(a), až už ji nebude možné dál zasunout. Po správném zasunutí zásobní vložky se zařízení zapne.
- **Zkontrolujte**, že je na displeji zobrazeno 50 mg a že neuplynulo datum použitelnosti.  
**Poznámka:** Po 90 sekundách nečinnosti se zařízení vypne. Stisknutím a podržením tlačítka Injekce zařízení opět zapnete.



- **Sejměte** kryt jehly tak, že ho pevně stáhnete dolů.
- Kryt jehly **vyhod'te** do vhodné nádoby na ostré předměty.
- Co nejdříve po sejmutí krytu jehly **aplikujte injekci**.
- Kryt jehly znovu **nenasazujte**.  
**Upozornění:** Po sejmutí krytu jehly **nevkládejte** do zařízení prsty, abyste předešel/předešla poranění jehlou.  
**Poznámka:** Pokud chcete injekci zrušit a zásobní vložku vysunout, stiskněte na 1 sekundu tlačítko Zrušit/Vysunout (X).



- **Umístěte** zařízení tak, aby **modrá šipka** ukazovala v úhlu 90 stupňů k místu injekce.
- **Ujistěte se**, že vidíte na displej na zařízení.
- **Nesvírejte** kůži kolem místa injekce.  
**Upozornění:** Pokud zařízení s vloženou zásobní vložkou upustíte na zem, zásobní vložku vysuňte a zlikvidujte.  
Viz stránka Řešení potíží v uživatelské příručce k zařízení.



- Až se na displeji zobrazí příslušný pokyn, **stisknutím a podržením** tlačítka Injekce zahajte aplikaci injekce.  
**Poznámka:** Po zahájení aplikace můžete tlačítko Injekce uvolnit.



- **Držte** zařízení u kůže a počkejte, dokud nebude injekce léčivého přípravku dokončena.
- **Sledujte** displej na zařízení.
- Zařízení **neposouvejte, nenaklánějte ani neoddalujte** od kůže, dokud se na displeji nezobrazí příslušný pokyn.  
**Poznámka:** Pokud zařízení oddálíte předčasně, **nepřikládejte** ho zpět na místo injekce ani neaplikujte další dávku. Obratě se na svého lékaře a požádejte ho o radu.





- Zařízení **oddalte** od kůže. Na zařízení se zobrazí informace, že injekce byla dokončena.
- **Počkejte**. Zásobní vložka se částečně vysune ze spodní strany zařízení. Může to trvat až 10 sekund.  
Po tuto dobu proto **nezakrývejte** spodní stranu zařízení.  
**Nevkládejte** prsty do zařízení, protože po tuto dobu bude jehla obnažená.
- Pokud si na místě injekce všimnete krvavé skvrnky, přiložte vatový tampon nebo gázu a nechte je přiložené, dokud krvácení neustane. **Netřete**.



- Poté, co zařízení zásobní vložku částečně vysune, **vytáhněte** ji rovně ven ze zařízení.
- **Zkontrolujte**, že je zásobní vložka prázdná a v inspekčním okénku je vidět šedý proužek. Pokud tomu tak není, možná jste nedostal(a) celou dávku. Obráťte se na svého lékaře a požádejte ho o radu.
- Zásobní vložku **znovu nepoužívejte** ani ji znovu nevklaďte do zařízení.
- Použitou zásobní vložku ihned **vyhod'te** do vhodné nádoby na ostré předměty dle pokynů zdravotnického pracovníka nebo lékárníka a v souladu s místními zákony o zdraví a bezpečnosti.

– Konec návodu k použití –