

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ENBREL 25 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje etanerceptum 25 mg.

Etanercept je fúzní protein lidského receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ováří čínského křečička (CHO). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je 1,7x10⁶ jednotek/mg.

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.

Přípravek Enbrel nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

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

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)
Doporučená dávka je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, 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 mladších 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 rozpuštěn v 1 ml rozpouštědla (viz bod 6.6).

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku 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

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

Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčení přípravkem Enbrel, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas vylučování 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, 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 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 pohotovostní karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem 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 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. Údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel nejsou k dispozici.

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii na dospělých pacientech s psoriatickou artritidou 184 pacientů dostalo ve 4. týdně 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 neuropathie 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 sledována. 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 pediatřiční pacienti absolvovali všechna očkování podle platných očkovacích schémata pokud možno před zahájením terapie přípravkem Enbrel (viz Očkování uvedené výše).

Zánětlivé onemocnění střev (IBD) a uveitida u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) U pacientů s JIA léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy IBD a uveitidy (viz bod 4.8).

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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), 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 ($< 1/10\ 000$); četnost neznámá (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	Četnost neznámá (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 (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	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				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 neuropathie motoneuronů (viz bod 4.4), záchvat		

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

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 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 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 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 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 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 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

V 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“). V dvojitě zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem byla frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů 4,18 % (četnost „časté“).

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

Infekce pozorované v klinických studiích u pacientů ve věku 2 – 18 let s juvenilní idiopatickou artritidou byly obecně lehkého až středně těžkého typu a odpovídaly infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pacientů dětské populace. Hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly plané neštovice se známky 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.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

Ve studii trvající 48 týdnů s 211 dětmi ve věku od 4 do 17 let s ložiskovou psoriázou 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/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² 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- α)
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 inhibítozem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané nebo ve volné formě. 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 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, z jedné studie u dospělých s ankylozující spondylitidou, z jedné studie u dospělých s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou, ze čtyř studií u dospělých s ložiskovou psoriázou, ze tří studií u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a z jedné studie u 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 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 spjitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem

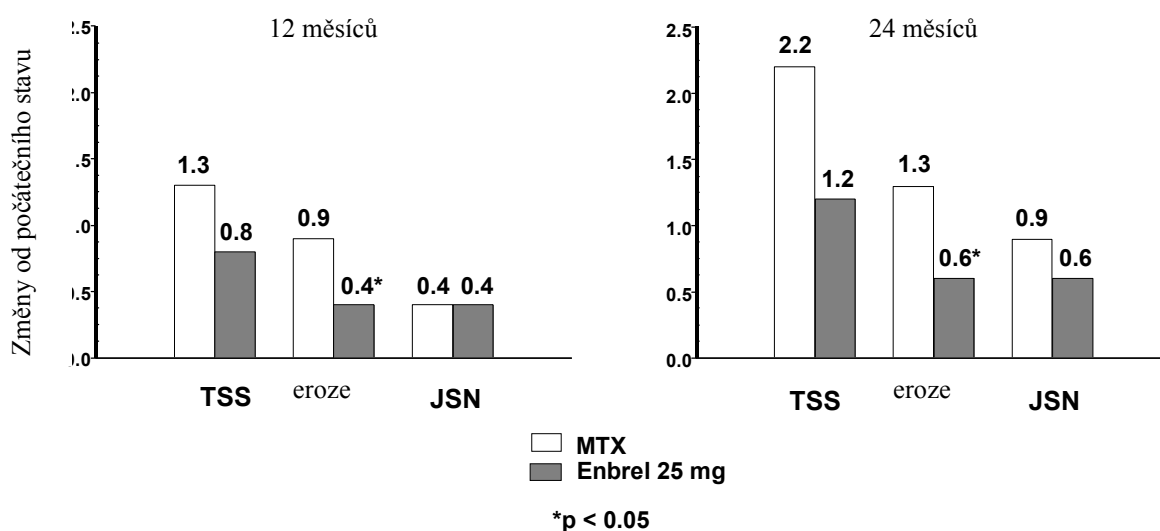
Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

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 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 REVMAOIDNÍ 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). 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 REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

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

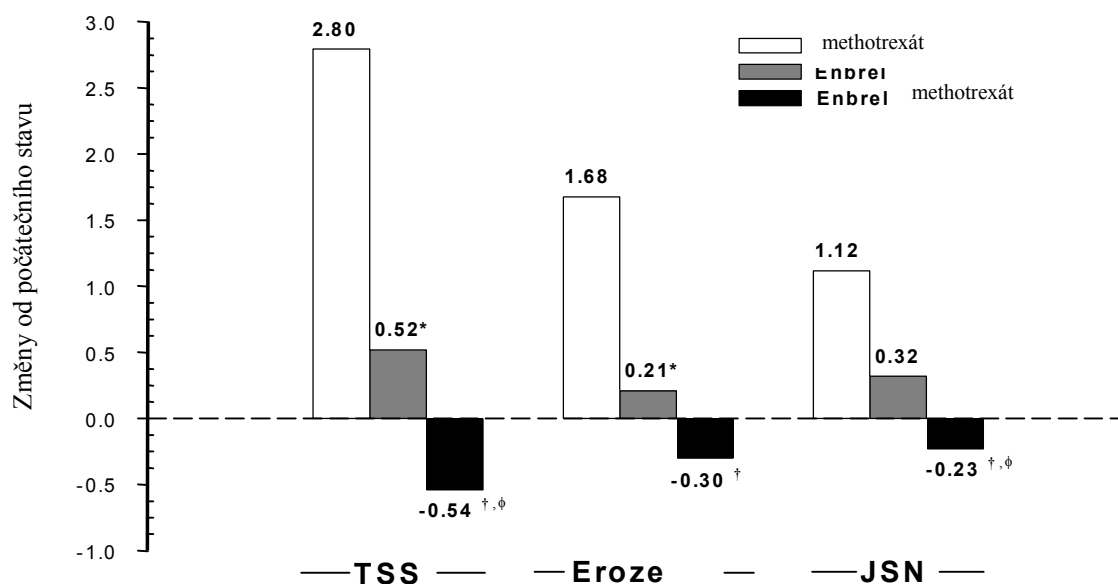
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

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 = 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 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, 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 \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 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 PSORIATICOU ARTRITIDOU V PLACEBEM
KONTROLOVANÉ STUDII**

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

a: 25 mg 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 léčby. 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) ^a

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 ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg 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 ^a
3 měsíce	27	60 ^a
6 měsíců	23	58 ^a
ASAS 50		
2 týdny	7	24 ^a
3 měsíce	13	45 ^a
6 měsíců	10	42 ^a

ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII		
	Procento pacientů	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Odpověď ankylozující spondylitidy		
ASAS 70		
2 týdny	2	12 ^b
3 měsíce	7	29 ^b
6 měsíců	5	28 ^b
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

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. 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 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$, v daném pořadí, mezi 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 spondyloartropatie.

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 třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby 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 ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 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 2xtýdně n = 162 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 162 týden 24 ^a	25 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 ^a		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 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ 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 \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 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

Dětsí 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 ≥ 30 % ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o ≥ 30 % maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyšetření a rychlost sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o ≥ 30 % ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o ≥ 30 % u nejvýše jednoho ze šesti základních kritérií JRA a přítomnost nejméně 2 aktivních kloubů.

V části I této studie vykazalo 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 ≥ 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 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 (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.

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 účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí 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 ≥ 3 , zahrnujících $\geq 10\%$ BSA a PASI ≥ 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

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 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 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 dvourezimové 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_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 vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Starší 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

Dětsí 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.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Dětským pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Střední hodnoty sérových koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto střední hodnoty koncentrací u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto střední koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčenou 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s 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 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

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rozpuštěný 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 ředění neproběhlo 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 rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 4 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 rozpustí 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 rozpuštění. 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 rozpuštěného přípravku Enbrel je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k přípravě a podávání injekcí přípravku Enbrel“.

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(A)

EU/1/99/126/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. února 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 3. února 2010

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 etanerceptum 25 mg.

Etanercept je fúzní protein lidského receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ováří čínského křečička (CHO). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je 1,7x10⁶ jednotek/mg.

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 (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.

Přípravek Enbrel nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

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

Juvenilní idiopatická artritida

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

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

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

U dětí mladších než 2 roky v indikaci juvenilní idiopatické artritidy není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem 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 mladších 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 rozpuštěn v 1 ml rozpouštědla (viz bod 6.6).

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku 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

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

Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčení přípravkem Enbrel, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas vylučování 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 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 pohotovostní karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem 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.

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 předpokládáné, 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. Údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel nejsou k dispozici.

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii 184 pacientů s psoriatickou artritidou dostalo ve 4. týdně 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 sledována. 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).

Zánětlivé onemocnění střev (IBD) a uveitidy u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) U pacientů s JIA léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy IBD a uveitidy (viz bod 4.8).

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 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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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), 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 ($< 1/10\ 000$); četnost neznámá (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	Četnost neznámá (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 (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	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				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 neuropathie motoneuronů (viz bod 4.4), záchvat		

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

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 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 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 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 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 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

V 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“). V dvojitě zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem byla frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů 4,18 % (četnost „časté“).

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62 %) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 – 17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení přípravkem Enbrel (část I otevřená fáze) a 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.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg 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-α)

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 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 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, z jedné studie u dospělých s ankylozující spondylitidou, z jedné studie u dospělých s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou, ze čtyř studií u dospělých s ložiskovou psoriázou, ze tří studií u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a z jedné studie u 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

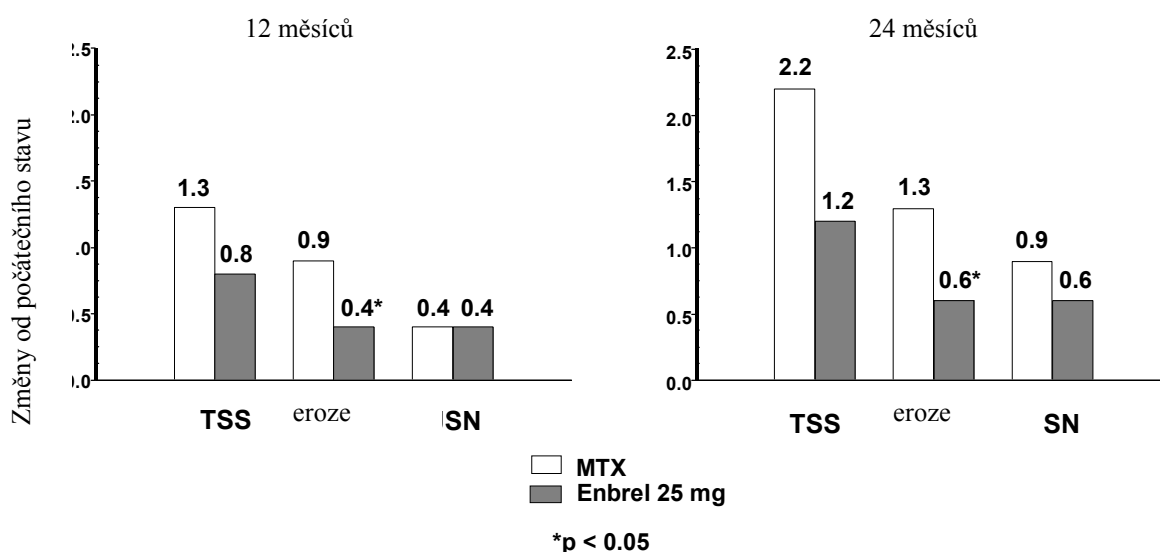
hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem Enbrel došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní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

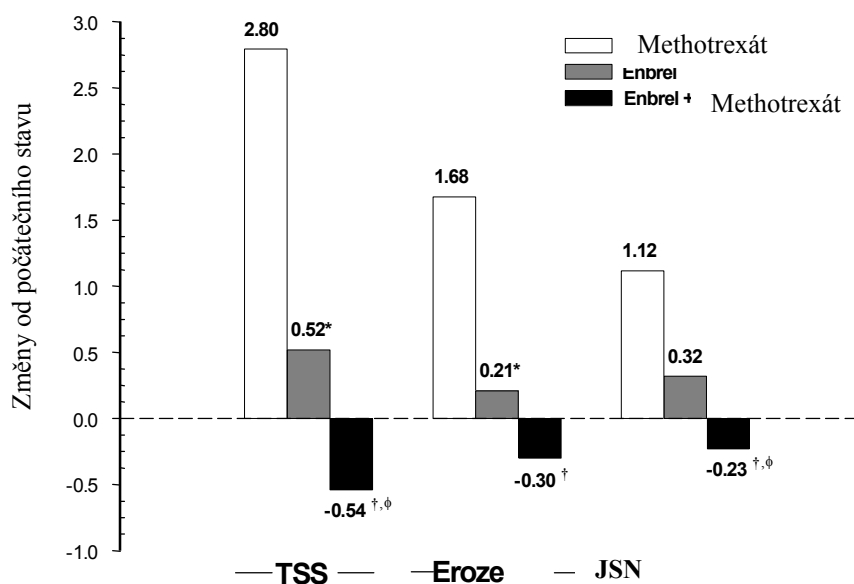
VÝSLEDKY KLINICKÉ ÚČINNOSTI PO 12 MĚSÍCÍCH: POROVNÁNÍ LÉČENÍ PŘÍPRAVKEM ENBREL vs. METHOTREXÁT vs. ENBREL V KOMBINACI S METHOTREXÁTEM U PACIENTŮ S REVMATOIDNÍ ARTRITIDOU V TRVÁNÍ OD 6 MĚSÍCŮ DO 20 LET

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexát (n = 231)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remise ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
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 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 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 ohlavnění 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 ≤ 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 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 ^a n = 101
ACR 20		
3. měsíc	15	59 ^b
6. měsíc	13	50 ^b
ACR 50		
3. měsíc	4	38 ^b
6. měsíc	4	37 ^b
ACR 70		
3. měsíc	0	11 ^b
6. měsíc	1	9 ^c
PsARC		
3. měsíc	31	72 ^b
6. měsíc	23	70 ^b

a: 25 mg 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 léčení během druhého roku. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

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

Doba	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 měsíců	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

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 ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg 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 ^a
3 měsíce	27	60 ^a
6 měsíců	23	58 ^a
ASAS 50		
2 týdny	7	24 ^a
3 měsíce	13	45 ^a
6 měsíců	10	42 ^a

ODPOVĚDI PACIENTŮ S ANKYLOZUJÍCÍ SPONDYLITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII		
	Procento pacientů	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Odpověď ankylozující spondylitidy		
ASAS 70		
2 týdny	2	12 ^b
3 měsíce	7	29 ^b
6 měsíců	5	28 ^b
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

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. 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 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$, v daném pořadí, mezi 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 spondyloartropatie.

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 třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby 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 ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 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 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 2xtýdně n = 162 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 162 týden 24 ^a	25 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 ^a		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 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

a. Ve studii 2 a 4 nebylo ve 24. týdnu provedeno statistické porovnání s placebem, protože skupina původně léčená placebem začala dostávat od 13. do 24. týdne 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 \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

Dětsí 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 vykávalo 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 ≥ 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 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 (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.

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 účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí 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 ≥ 3 , zahrnujících $\geq 10\%$ BSA a PASI ≥ 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

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 12 týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti 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 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 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_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 vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Starší 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

Dětsí 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.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Dětským pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Střední hodnoty sérových koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto střední hodnoty koncentrací u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto střední koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčenou 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s 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

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rozpuštěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba uchovávání přípravku a podmínky před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by neměly být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, pokud ředění neproběhlo 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 rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 4 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.

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 rozpustí 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 rozpuštění. 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 rozpuštěného přípravku Enbrel je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k přípravě a podávání injekcí přípravku Enbrel“.

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(A)

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: 3. února 2010

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 etanerceptum 25 mg.

ENBREL 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje etanerceptum 50 mg.

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). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je 1,7x10⁶ jednotek/mg.

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.

Přípravek Enbrel nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

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

Juvenilní idiopatická artritida

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem 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 mladších 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 přípravě a podání injekce přípravku Enbrel“.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku 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

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

Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem Enbrel, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas vylučování 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 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 pohotovostní karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem 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

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.

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.

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, plíce 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

Současné s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel nejsou k dispozici.

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 sledována.

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

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

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

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, 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 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 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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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), 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 ($< 1/10\ 000$); četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$	Četnost neznámá (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 (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující 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				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	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
				syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropathie motoneuronů (viz bod 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Intersticiální plicní onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy)*		
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		
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 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 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 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 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 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 5.2).

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

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

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62%) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 – 17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení 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.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg 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- α)
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 inhibítozem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané nebo ve volné formě. 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 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 indukovány prostřednictvím TNF (např. cytokiny, adhezivní molekuly nebo proteinázy).

Klinická účinnost a bezpečnost

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

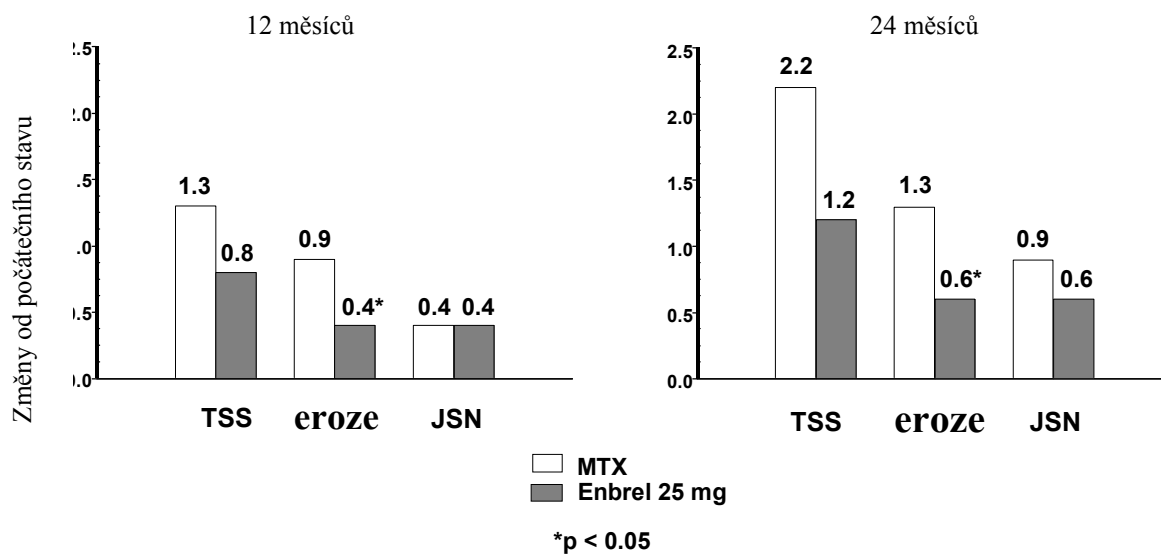
Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel se klinická odpověď obvykle dostavila během 1-2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčby 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 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 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



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)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remise ^c	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
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.

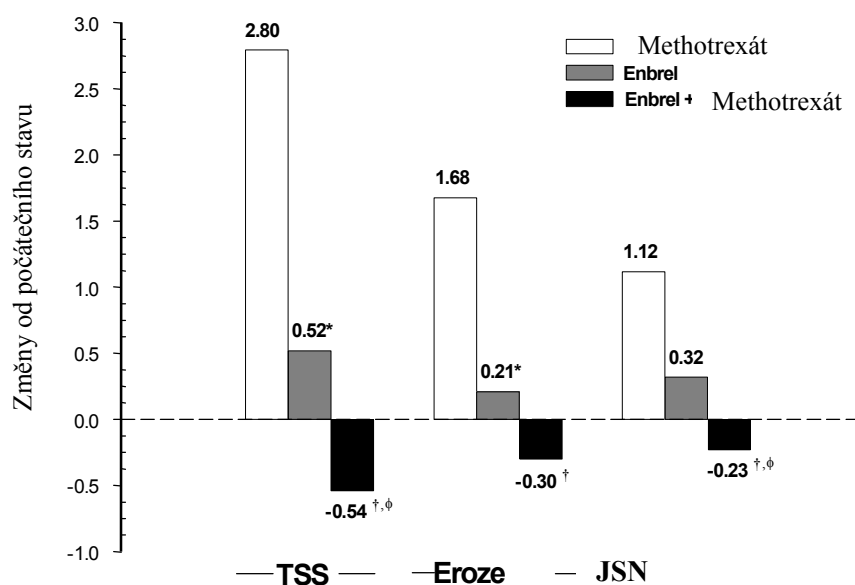
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

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 = 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 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 ≤ 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 ^a n = 101
ACR 20		
3. měsíc	15	59 ^b
6. měsíc	13	50 ^b
ACR 50		
3. měsíc	4	38 ^b
6. měsíc	4	37 ^b
ACR 70		
3. měsíc	0	11 ^b
6. měsíc	1	9 ^c
PsARC		
3. měsíc	31	72 ^b
6. měsíc	23	70 ^b

a: 25 mg 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) ^a

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 ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg 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	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 týdny	22	46 ^a
3 měsíce	27	60 ^a
6 měsíců	23	58 ^a
ASAS 50		
2 týdny	7	24 ^a
3 měsíce	13	45 ^a
6 měsíců	10	42 ^a
ASAS 70		
2 týdny	2	12 ^b
3 měsíce	7	29 ^b
6 měsíců	5	28 ^b
a: p<0,001, 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

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. 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 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$, v daném pořadí, mezi 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 spondyloartropatie.

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 třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby 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 ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 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 2x týdně n = 162 týden 12	50 mg 2x týdně n = 162 týden 24 ^a	25 mg 2x týdně n = 164 týden 12	50 mg 2x týdně n = 164 týden 24 ^a		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 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 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

Dětsí 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 ≥ 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 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 (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.

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 účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí 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 ≥ 3 , zahrnujících $\geq 10\%$ BSA a PASI ≥ 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

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 12 týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti 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 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 dvouřezimové 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 vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Starší 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

Dětsí 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.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Dětským pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Střední hodnoty sérových koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto střední hodnoty koncentrací u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto střední koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčenou 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s 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

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento 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 ve vnějším obalu, aby byly chráněny 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 PŘÍPRAVĚ A PODÁVÁNÍ INJEKČÍ PŘÍPRAVKU ENBREL“.

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(A)

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: 3. února 2010

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 etanerceptum 25 mg.

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné injekční pero obsahuje etanerceptum 50 mg.

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). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony, ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je 1,7x10⁶ jednotek/mg.

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.

Přípravek Enbrel nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

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

Juvenilní idiopatická artritida

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

Doporučená dávka je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, 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 mladších 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 „Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel“.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku 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

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

Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem Enbrel, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas vylučování 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 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 pohotovostní 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 ≤ 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

Současné s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel nejsou k dispozici. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii na dospělých pacientech s psoriatickou artritidou dostalo 184 pacientů ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali 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 sledována. 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 léčbě městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených 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 pediatričtí pacienti absolvovali všechna očkování podle platných očkovacích schémat pokud možno před zahájením terapie přípravkem Enbrel (viz Očkování uvedené výše).

Zánětlivé onemocnění střev (IBD) a uveitidy u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) U pacientů s JIA a s uveitidou léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy IBD (viz bod 4.8).

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 porovnáující 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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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), 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 ($< 1/10\ 000$); četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$	Četnost neznámá (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 (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující 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				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		

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

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 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), 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 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 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 přípravkem Enbrel byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísnových, 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 plísnivé infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísnivé infekce zahrnovaly *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísnivé infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu případů s fatálním zakončením tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísnivými 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 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

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

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62%) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 – 17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení přípravkem Enbrel (část I otevřené fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12ti měsíční otevřené pokračovací terapie. 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.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg 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- α)
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 inhibítozem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané nebo ve volné formě. 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 spojovacího elementu v konstrukci dimerického receptoru mu dodává delší poločas v séru.

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

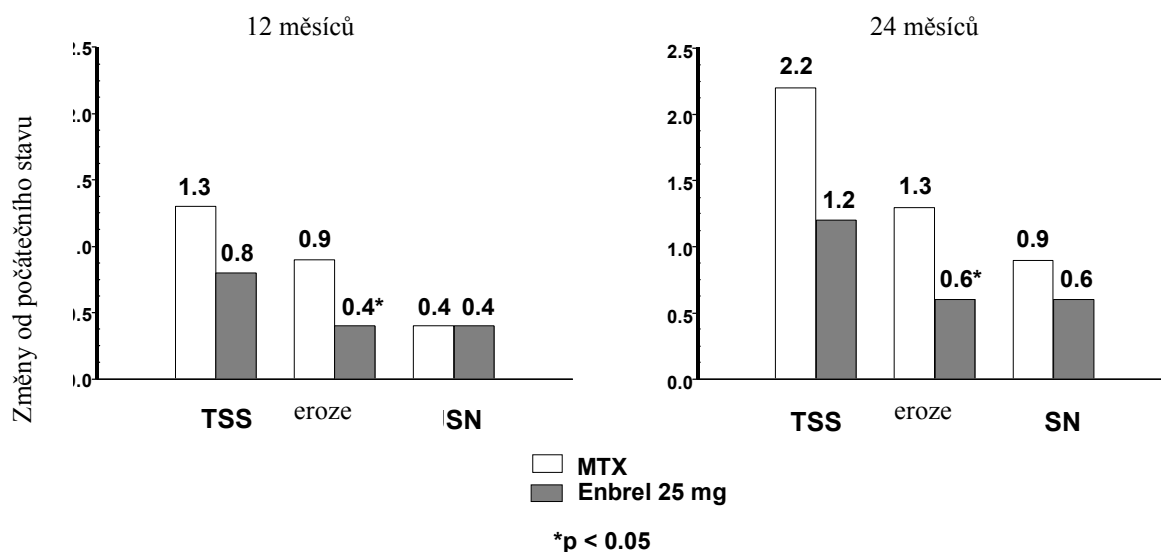
Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem Enbrel bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem Enbrel se klinická odpověď obvykle dostavila během 1-2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. 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 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 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 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 chorobu 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). 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)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remise ^c	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
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.

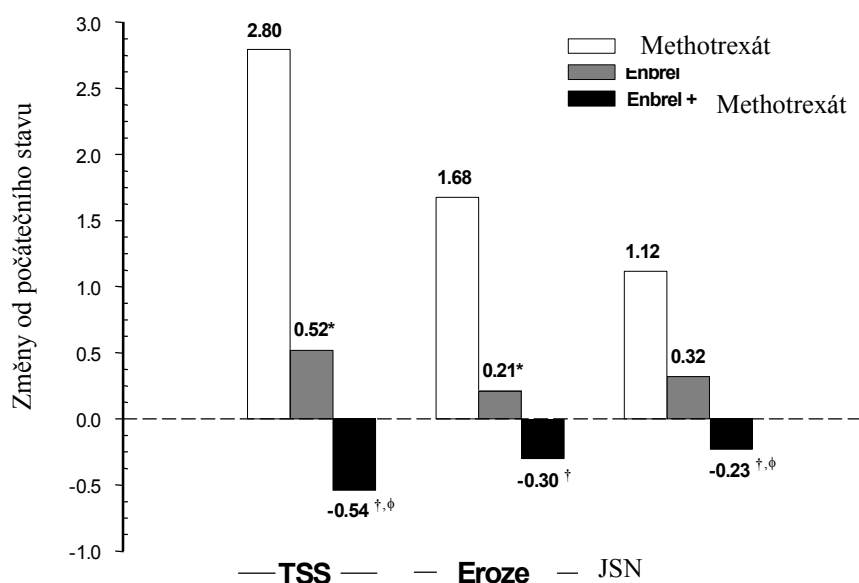
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

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 = 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 ohlazení 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 ≤ 25 mg/týden. Dávky 25 mg přípravkem Enbrel (podloženo studii 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 ^a n = 101
ACR 20		
3. měsíc	15	59 ^b
6. měsíc	13	50 ^b
ACR 50		
3. měsíc	4	38 ^b
6. měsíc	4	37 ^b
ACR 70		
3. měsíc	0	11 ^b
6. měsíc	1	9 ^c
PsARC		
3. měsíc	31	72 ^b
6. měsíc	23	70 ^b

a: 25 mg 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 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) ^a

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 ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg 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 odpovědi 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	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 týdny	22	46 ^a
3 měsíce	27	60 ^a
6 měsíců	23	58 ^a
ASAS 50		
2 týdny	7	24 ^a
3 měsíce	13	45 ^a
6 měsíců	10	42 ^a
ASAS 70		
2 týdny	2	12 ^b
3 měsíce	7	29 ^b
6 měsíců	5	28 ^b
a: p<0,001, 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

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. 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 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 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$, v daném pořadí, mezi 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 spondyloartropatie.

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 třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby 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 ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 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 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 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 STUDIIÍCH 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 ^a	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 ^a		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 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 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 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

Dětsí 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 ≥ 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 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 (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.

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 účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém použití u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí 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 ≥ 3 , zahrnujících $\geq 10\%$ BSA a PASI ≥ 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

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 12 týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti 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_{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 vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Starší 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

Dětsí 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.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Dětským pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Střední hodnoty sérových koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto střední hodnoty koncentrací u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto střední koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčenou 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s 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

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento 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 ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero (MYCLIC) 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 (MYCLIC) 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 „Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel“.

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(A)

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: 3. února 2010

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 etanerceptum 10 mg. Po rozpuštění roztok obsahuje etanerceptum 10 mg/ml.

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). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony, ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je 1,7x10⁶ jednotek/mg.

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 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.

Přípravek Enbrel nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

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 pohotovostní 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 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 mladších 2 let v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití přípravku Enbrel aplikovatelné.

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

Doporučená dávka je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, 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 mladších 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 rozpuštěn v 1 ml rozpouštědla (viz bod 6.6).

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku 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

K lepší dohledatelnosti biologických léčivých přípravků je nutné přehledně zaznamenat (nebo uvést)

do pacientovy dokumentace název podávaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčení přípravkem Enbrel, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas vylučování 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 pohotovostní karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem 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 podpurnou 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.

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. Údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem Enbrel nejsou k dispozici.

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 sledována.

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 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 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 pediatřiční pacienti absolvovali všechna očkování podle platných očkovacích schémat pokud možno před zahájením terapie přípravkem Enbrel (viz Očkování uvedené výše).

Zánětlivé onemocnění střev (IBD) a uveitidy u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA)
U pacientů s JIA a s uveitidou léčených přípravkem Enbrel byly hlášeny případy IBD (viz bod 4.8).

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 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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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 dětské 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 12 měsíční 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.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

Ve studii trvající 48 týdnů s 211 dětmi ve věku od 4 do 17 let s ložiskovou psoriázou byly hlášeny podobné nežádoucí 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), 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, plíc 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 ($< 1/10\ 000$); četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$	Četnost neznámá (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 (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující 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				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 neuropathie motoneuronů (viz bod 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Intersticiální plicní onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy)*		
Gastrointestinální poruchy			Zánětlivé onemocnění střev			
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené hladiny jaterních enzymů*	Autoimunitní hepatitida*		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
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		
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 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 plísň. 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 *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 autoprotiilátky. 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 1000/mm³). 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

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/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/ m² 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- α)
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

Dětsíí 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 vykazalo 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 ≥ 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 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 (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.

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 účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku Enbrel po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětská psoriáza

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 ≥ 3 , zahrnujících $\geq 10\%$ BSA a PASI ≥ 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

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 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 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.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou

Účinnost přípravku Enbrel byla hodnocena v randomizované dvojitě 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.

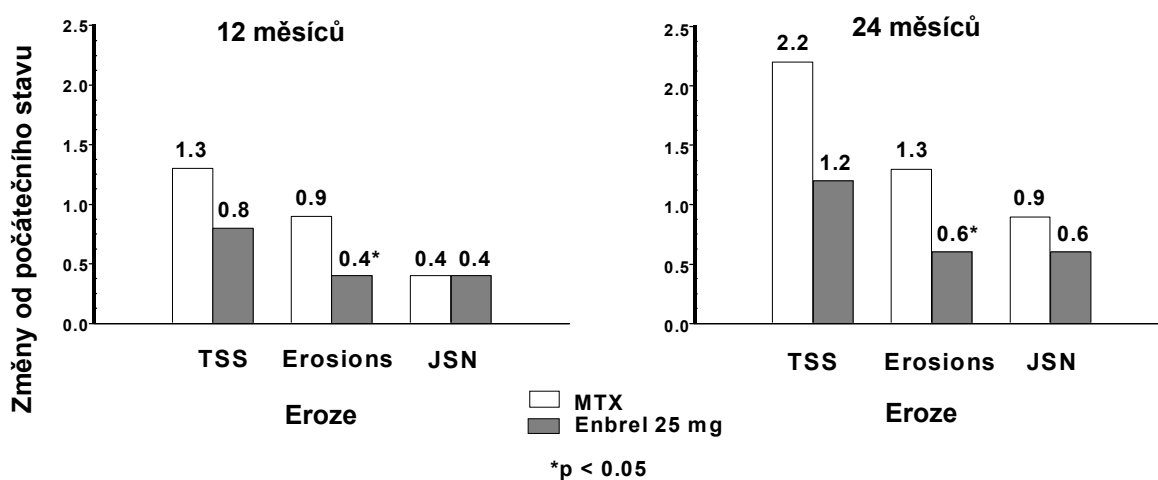
Po ukončení podávání přípravku Enbrel se příznaky artritidy objevily znovu všeobecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení léčby po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl přípravek

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 3 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 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 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 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 onemocnění modifikující antirevmatikum (DMARD), jiné než methotrexát, byla porovnáována 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)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remise ^c	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
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.

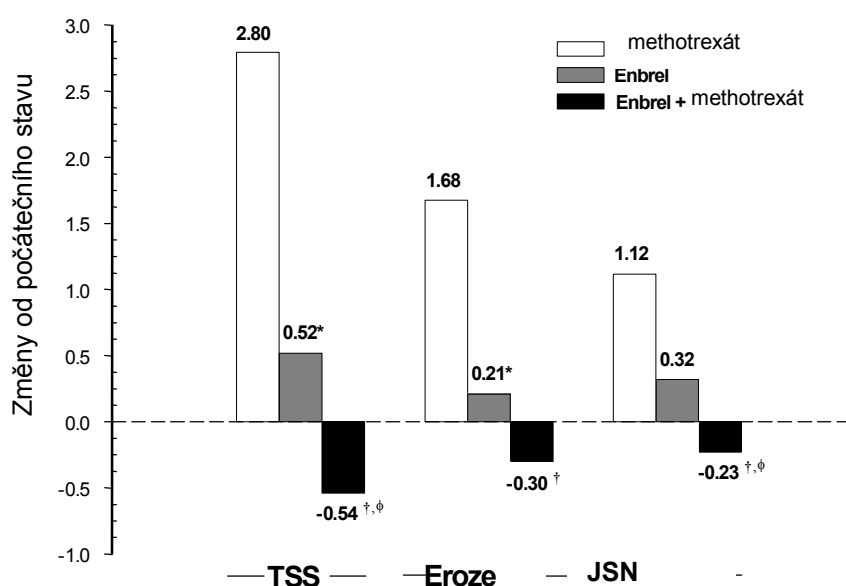
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

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 (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 progresu (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 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 ohlazení 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 léčeni, pokud byli léčení minimálně třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby 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 ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 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 léčeni 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	50 mg 2xtýdně n = 162 týden 24 ^a	25 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 ^a		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 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ 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 přípravek 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 \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 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 vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Dětsí 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.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Dětským pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Střední hodnoty sérových koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto střední hodnoty koncentrací u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto střední koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčenou 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

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 $1,65 \pm 0,66$ µg/ml a plocha pod křivkou byla $235 \pm 96,6$ µg · 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_s etanerceptu 466 µg*h/ml pro 50 mg Enbrel jednou týdně (N=154) a 474 µg*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

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento 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 rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 4 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.

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 rozpustí 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 přípravě a podávání injekcí přípravku Enbrel“.

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(A)

EU/1/99/126/022

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. února 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 3. února 2010

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

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Německo

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant, Hampshire
PO9 2NG
Velká Británie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží léčivého přípravku musí být uvedeny ve vytištěné příbalové informaci.

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 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.

Dále je třeba aktualizovaný RMP 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 se musí dohodnout s příslušnými národními regulačními orgány ve všech členských státech ještě před uvedením přípravku na trh na schválení finálního vzdělávacího materiálu, který zahrnuje informace poskytované všem lékařům a poskytovatelům zdravotní péče, u nichž se očekává předepisování léčivého přípravku, o správném a bezpečném použití předplněného pera a Pohotovostní kartu určenou pacientům užívajícím přípravek Enbrel.

Edukční materiál pro lékaře a poskytovatele zdravotní péče musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Výukovou příručku k usnadnění zaškolení pacientů v bezpečném používání předplněného pera
- Demonstrační soupravu bez injekční jehly
- Instruktažní materiály pro pacienty

Pohotovostní karta pacienta musí obsahovat následující klíčové informace pro pacienty, kteří jsou léčeni přípravkem Enbrel:

- Riziko oportunních infekcí a tuberkulózy (TB)
- Riziko městnavého srdečního selhání (CHF)

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
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička přípravku Enbrel obsahuje etanerceptum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami v přípravku Enbrel jsou:
Prášek: Mannitol, sacharosa a trometamol.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
4 injekční lahvičky s práškem.
8 alkoholových tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA 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 OBALŮ 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. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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 (Y) PODÁNÍ

Enbrel 25 mg prášek pro injekční roztok
etanerceptum
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 SPODNÍ STRANY PODNOSU – EU1/99/126/002

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 25 mg prášek pro injekční roztok
etanerceptum

2. NÁZEV A ADRESA 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
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička přípravku Enbrel obsahuje etanerceptum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami v přípravku Enbrel jsou:
Prášek: Mannitol, sacharosa a trometamol.
Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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 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 OBALŮ 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(A)

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 (Y) PODÁNÍ

Enbrel 25 mg prášek pro injekční roztok
etanerceptum
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 (Y) 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 A STRIPECH

TEXT SPODNÍ STRANY PODNOSU – EU1/99/126/003 - 005

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
etanerceptum

2. NÁZEV A ADRESA 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
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka Enbrel obsahuje etanerceptum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami v přípravku Enbrel jsou:
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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 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).
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 ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ 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(A)

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 (Y) PODÁNÍ

Enbrel 25 mg injekce
etanerceptum
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
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka Enbrel obsahuje etanerceptum 50 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami v přípravku Enbrel jsou:
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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 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 ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ 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(A)

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 STŘÍKAČCE – EU/1/99/126/016-018 (50 mg předplněná injekční stříkačka)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ

Enbrel 50 mg injekce
etanerceptum
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
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno předplněné pero Enbrel obsahuje etanerceptum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami v přípravku Enbrel jsou:
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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 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).

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 ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ 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(A)

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 (Y) PODÁNÍ

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru
etanerceptum
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 Předplněné pero

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
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička přípravku Enbrel obsahuje etanerceptum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami v přípravku Enbrel jsou:
Prášek: Mannitol, sacharosa a trometamol.
Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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 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 OBALŮ 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(A)

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 (Y) PODÁNÍ

Enbrel 10 mg prášek pro injekční roztok
etanerceptum
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 STŘÍKAČKY – EU1/99/126/022 (pro pediatrické použití)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) 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 A STRIPECH

TEXT SPODNÍ STRANY PODNOSU – EU1/99/126/022 (pro pediatrické použití)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enbrel 10 mg

2. NÁZEV A ADRESA 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
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno předplněné pero Enbrel obsahuje etanerceptum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocnými látkami v přípravku Enbrel jsou:
Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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 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 ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ 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(A)

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 (Y) PODÁNÍ

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněném peru
etanerceptum
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 Předplněné pero

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ENBREL 25 mg prášek pro injekční roztok Etanerceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci (obě strany) 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 pohotovostní 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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel (viz druhá strana)

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 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). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte infekci jakéhokoli druhu. Jestliže si nejste jist(a), 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, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Poráďte se s lékařem, 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 pohotovostní karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) 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 lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte 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 lékaře, pokud dítě mělo 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 oční poruchy:** Informujte 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 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 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 lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku 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, 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. Informujte lékaře, 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 léků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání 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.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem Enbrel. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

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. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2 „Očkování“).

Ženy užívající přípravek Enbrel nesmějí kojit, protože přípravek Enbrel přechází do mateřského mléka.

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 jist(a), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Enbrel je příliš silný, nebo příliš slabý, řekněte to 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 zastavit podávání tohoto léku.

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 léku.

Cesta a způsob podání

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s tekutinou nebo s jídlem 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 přípravě a podání injekce přípravku Enbrel“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

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

Když aplikujete větší dávku přípravku Enbrel, než byste měl(a)

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

Když zapomenete podat přípravek Enbrel

Jestliže zapomenete 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 léku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nedávejte dvojitou dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Když přestanete podávat 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 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 **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 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 vyrůstky 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 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). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; 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 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“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů): porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit): Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); 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 vyznačené 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.

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 zjistíte, 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 etanerceptum. Jedna injekční lahvička přípravku Enbrel 25 mg obsahuje etanerceptum 25 mg.

Pomocnými látkami 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 a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Velká Británie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer PFE, 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)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel

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 jist(a), že rozumíte instrukci a umíte si injekci připravit a podat.

Tento lék nesmí být smíchán s žádným jiným lékem.

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.*

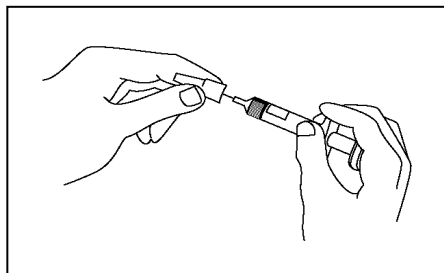
- Zkontrolujte doby použitelnosti na štítku lahvičky s přípravkem Enbrel a na štítku vody na injekci. Po uplynutí měsíce a roku na obalu nesmí být použity.

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

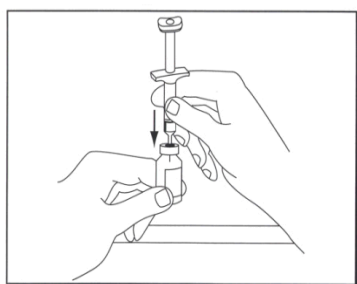
ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.

Obrázek 1

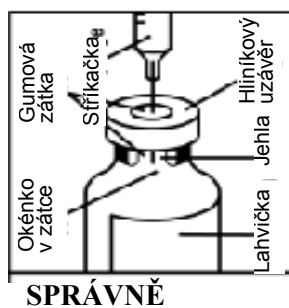


- Zkontrolujte, zda injekční stříkačka obsahuje 1 ml vody na injekci.
- Nevíte-li, jak naplnit injekční stříkačku, požádejte o radu lékaře nebo zdravotní sestru.
- Přesvědčte se, že injekční stříkačka neobsahuje žádné vzduchové bubliny.
- Lahvičku s přípravkem Enbrel postavte na pracovní plochu, např. 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 roztoku do lahvičky (viz obrázek 4).

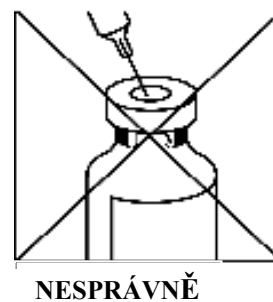
Obrázek 2



Obrázek 3



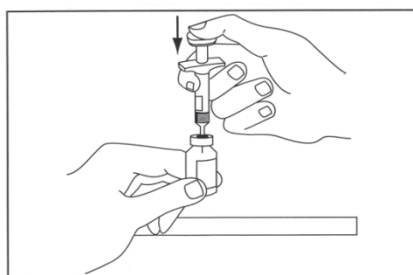
Obrázek 4



d. Přidávání vody na injekci

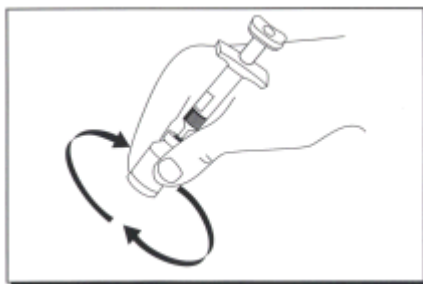
- **VELMI POMALU** tlačte pístem, až bude všechna voda pro injekci v lahvičce. Tímto způsobem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublin) v roztoku (viz obrázek 5).

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.

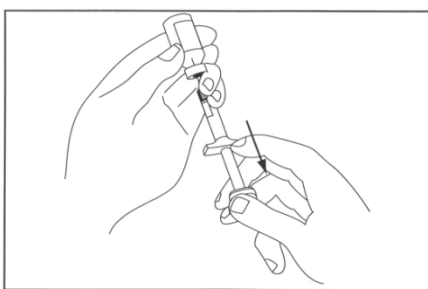
Obrázek 6



e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z lahvičky

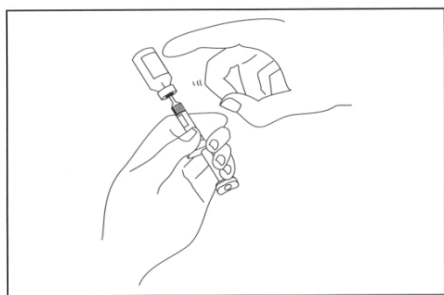
- Držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí, injekční jehla je přitom stále v lahvičce. Pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 7). Tím se postupně snižuje hladina roztoku v lahvičce. Injekční jehlu potom musíte částečně povytáhnout tak, aby hrot jehly byl stále v 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 vyženěte 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



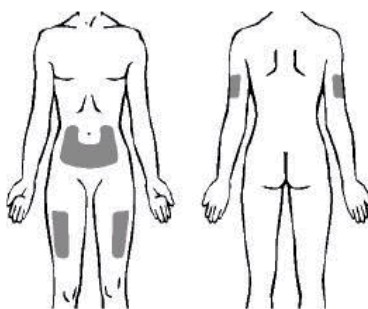
- Vytáhněte úplně jehlu z lahvičky. Opět dbejte na to, aby se přitom jehla ničeho nedotkla.

(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

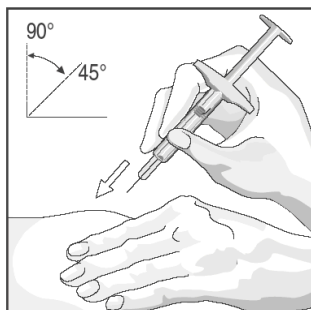


- Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné 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

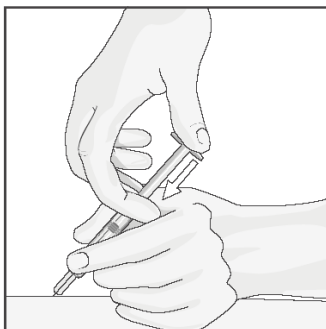
- Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku Enbrel alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
- Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako 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 přidržení 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 Etanerceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci (obě strany) 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 pohotovostní 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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel (viz druhá strana)

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 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). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte infekci jakéhokoli druhu. Jestliže si nejste jist(a), 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, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Poradte se s lékařem, 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 pohotovostní karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. 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 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 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 přerušeni podávání přípravku Enbrel.
- **Poruchy nervového systému a oční poruchy:** Informujte lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transversální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Enbrel.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Enbrel, informujte lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.
U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné.
Děti a dospělí, kterým je přípravek 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 lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku 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, 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. Informujte lékaře, 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 léků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání 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.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem Enbrel. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

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 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. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2 „Očkování“).

Ženy užívající přípravek Enbrel nesmějí kojit, protože přípravek Enbrel přechází do mateřského mléka.

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 jist(a), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to 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 zastavit podávání tohoto léku.

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 léku.

Cesta a způsob podání

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s tekutinou nebo s jídlem 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 přípravě a podání injekce přípravku Enbrel“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

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

Když aplikujete větší dávku přípravku Enbrel, než byste měl(a)

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

Když zapomenete podat přípravek Enbrel

Jestliže zapomenete 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 léku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nedávejte dvojitou dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Když přestanete podávat 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 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 **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 vyrůstky 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 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). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; 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 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“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů): porucha tvorby krevních buněk v kostní dřevě.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit): Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); 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 vyznačené 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 uchováván při teplotě do 25 °C, je možno jej použít po dobu až 6 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud zjistíte, 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 etanerceptum. Jedna injekční lahvička přípravku Enbrel 25 mg obsahuje etanerceptum 25 mg.

Pomocnými látkami 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 a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Velká Británie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer PFE, 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

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge 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

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel

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 jist(a), že rozumíte instrukci a umíte si injekci připravit a podat.

Tento lék nesmí být smíchán s žádným jiným lékem.

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

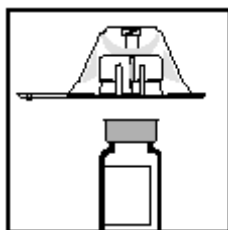
- Vyndejte obsah z balení.
- Odstraňte krytku z plastické hmoty z lahvičky s přípravkem Enbrel (viz obrázek 1). **NESNÍMEJTE** šedou zátku ani hliníkový uzávěr horní části lahvičky.

Obrázek 1

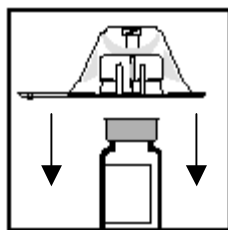


- Použijte nový tampon napuštěný alkoholem k očištění šedé zátky lahvičky s přípravkem Enbrel. Po očištění se už nedotýkejte rukama zátky a nedovolte, aby se zátka něčeho dotkla.
- Postavte lahvičku na čistý rovný povrch hrdlem nahoru.
- Odstraňte papír ze zadní části balení adaptéru.
- Položte adaptér 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 UDEĹAL DÍRU** (viz obrázek 4). **NETLAČTE** adaptér dolů pod jakýmkoli úhlem (viz obrázek 4). Je důležité, aby hrot adaptéru úplně proniknul zátkou lahvičky.

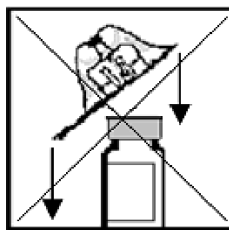
Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4

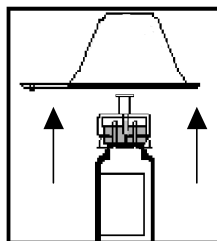


SPRÁVNĚ

NESPRÁVNĚ

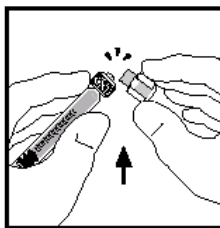
- Jednou rukou držte lahvičku, druhou pak odstraňte plastický obal z adaptéru lahvičky (viz obrázek 5).

Obrázek 5



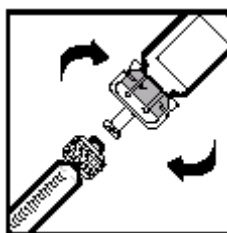
- Odstraňte ochranný kryt ze špičky injekční stříkačky ulomením bílé krytky v místě perforace. To se provede držením límce bílé krytky jednou rukou a pevným uchopením konce bílé krytky druhou rukou a jejím střídavým ohýbáním dolů a nahoru až do jejího odlomení (viz obrázek 6). **NEODSTRAŇUJTE bílý límeček, 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 vložením hrotu do otvoru a otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz obrázek 7).

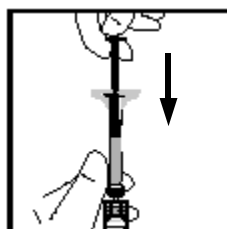
Obrázek 7



d. Přidávání rozpouštědla

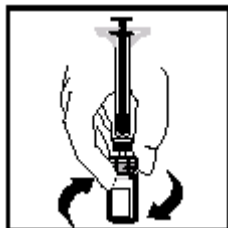
- Zatímco držíte lahvičku hrdlem nahoru na pracovní ploše, **VELMI POMALU** tlačte pístem, až bude všechno rozpouštědlo v lahvičce. Tímto způsobem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublinek) v roztoku (viz obrázek 8).
- Jakmile je rozpouštědlo v lahvičce s přípravkem Enbrel, píst se může samovolně 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.

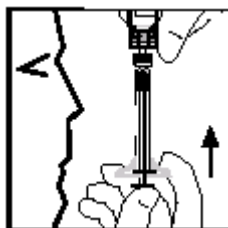
Obrázek 9



e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z lahvičky

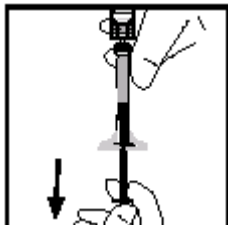
- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou a adaptérem držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí. Úplně stlačte píst směrem do lahvičky (viz obrázek 10).

Obrázek 10



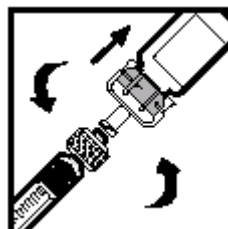
- Pak pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 11). Pro dospělé pacienty se z lahvičky odčerpá celý objem roztoku. Pro děti se do injekční stříkačky nasaje pouze část roztoku podle doporučení lékaře. Po nasátí roztoku z lahvičky můžete mít ve stříkačce nějaký vzduch. Neznepokojujte se tím, 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



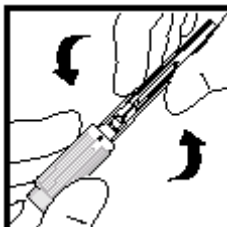
- Položte předplněnou injekční stříkačku na čistou rovnou pracovní plochu. Dávejte pozor, aby se špička ničeho nedotkla. Dbejte na to, abyste přitom nestlačil(a) píst.

(Poznámka: Po ukončení tohoto kroku se může stát, že v lahvičce zůstane malý zbytek tekutiny. Je to běžné.)

f. Nasazení jehly na injekční stříkačku

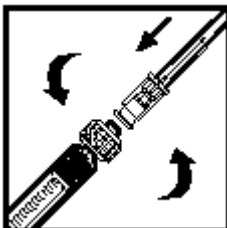
- Jehla je balena v plastovém obalu, aby byla sterilní.
- Při otvírání plastového obalu uchopte jeho krátký široký konec do jedné ruky. Druhou rukou chyťte jeho delší část.
- Ohýbáním většího konce nahoru a dolů ulomte pojistku (viz obrázek 13)

Obrázek 13



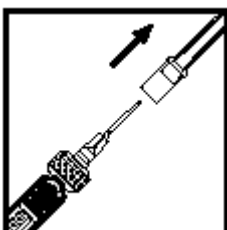
- Po odlomení pojistky odstraňte krátký široký konec plastového obalu.
- Jehla zůstane v delší části obalu.
- Držte obal s jehlou v jedné ruce, druhou rukou uchopte stříkačku a vložte její hrot do otvoru jehly.
- Spojte stříkačku s jehlou otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz 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. Vyžehňte vzduchové bubliny pomalým stlačením pístu, až je veškerý vzduch odstraněn (viz obrázek 16).

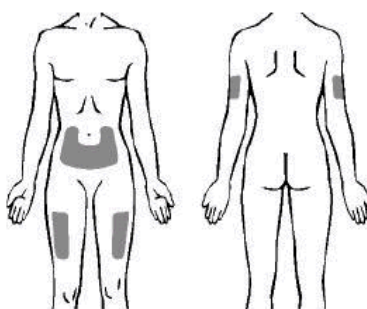
Obrázek 16



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

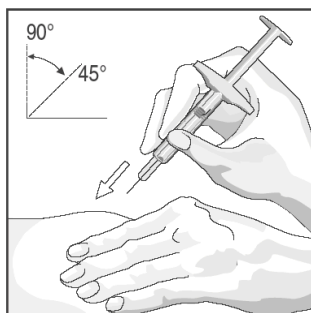


- Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.)
- Jestliže 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

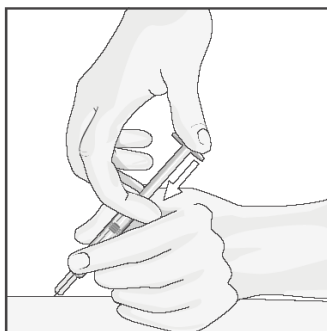
- Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku Enbrel alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
- Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako 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 nejpohodlnější. 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

Etanerceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci (obě strany) 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 pohotovostní 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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel (viz druhá strana)

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 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). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte jakýkoli druh infekce. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku 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 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 pohotovostní karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. 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 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 oční poruchy:** Informujte 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 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 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 lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte 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 lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, 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. Informujte lékaře, 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 léků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání 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.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem Enbrel. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

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 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. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2 „Očkování“).

Ženy užívající přípravek Enbrel nesmějí kojit, protože přípravek Enbrel přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Enbrel používá

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to 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 zastavit podávání tohoto léku.

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 léku.

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 tekutinou nebo s jídlem nebo bez nich.

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

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

Když aplikujete větší dávku přípravku Enbrel, než byste měl(a)

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

Když zapomenete podat přípravek Enbrel

Jestliže zapomenete 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 léku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nedávejte dvojitou dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Když přestanete podávat 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 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 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 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 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). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; 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“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů): porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit): Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); 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 vyznačené na krabičce a předplněné injekční stříkačce 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 ve vnějším obalu, aby byly chráněny 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. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Enbrel obsahuje

Enbrel 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Léčivou látkou je etanerceptum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku obsahujícího etanerceptum 25 mg.

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Léčivou látkou je etanerceptum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,0 ml roztoku obsahujícího etanerceptum 50 mg.

Pomocnými látkami 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 a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Velká Británie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer PFE, 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)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel

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 smíchán s žádným jiným lékem.

Krok 1: Příprava před injekcí

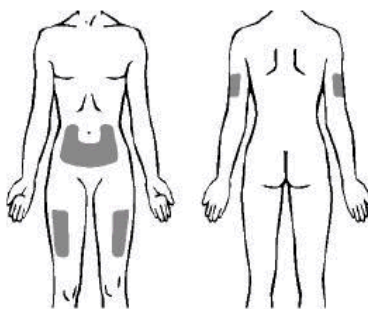
1. Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.

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. Netřepujte 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 neohřívajte (např. jej neohřívajte 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



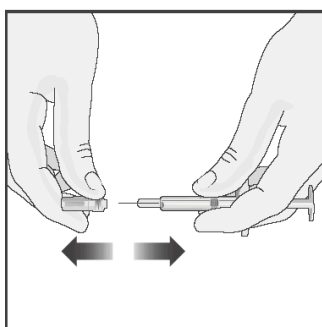
2. Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenala nebo tvrdá. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné 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.**

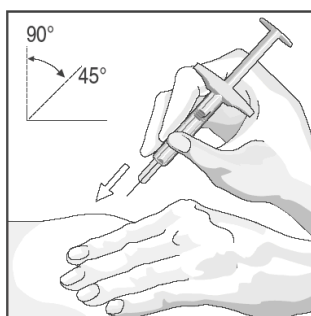
Po sejmutí krytu jehly může být na konci jehly kapka tekutiny; to je normální. Dbejte, aby se jehla nedotkla žádného jiného povrchu. Nedotýkejte se ani nenarážejte na táhlo. To by mohlo způsobit únik tekutiny.

Obrázek 2



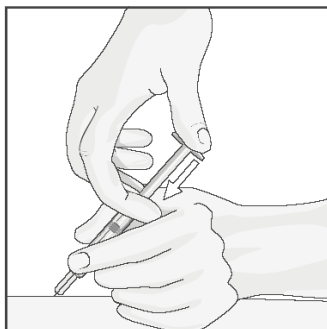
3. Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
4. Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 3). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro Vás nebo dítě nejpohodlnější. 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 **pomalů** 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 Etanerceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci (obě strany) 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 pohotovostní 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. Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel (viz druhá strana)

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 léčení (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 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). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte jakýkoli druh infekce. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku 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 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 pohotovostní karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. 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 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 oční poruchy:** Informujte 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 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 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 lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte 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 lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, 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. Informujte lékaře, 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 léků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání 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.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem Enbrel. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

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 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. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2 „Očkování“).

Ženy užívající přípravek Enbrel nesmějí kojit, protože přípravek Enbrel přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Enbrel používá

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to 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)

Rheumatoidní 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 zastavit podávání tohoto léku.

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 léku. 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 tekutinou nebo s jídlem nebo bez nich.

Podrobný návod k injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel“. Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

Když aplikujete větší dávku přípravku Enbrel, než byste měl(a)

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

Když zapomenete podat přípravek Enbrel

Jestliže zapomenete 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 léku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nedávejte dvojitou dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Když přestanete podávat 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 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 **krvních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost.
- Známky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině.
- Známky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo 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 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). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; 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“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřevě.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); 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 vyznačené 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 ve vnějším obalu, aby byla chráněna 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. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Enbrel obsahuje

Léčivou látkou je etanerceptum. Jedno předplněné pero MYCLIC obsahuje etanerceptum 25 mg.

Pomocnými látkami 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 a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Velká Británie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer PFE, 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)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

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. Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

Úvod

- Krok 1: Příprava před injekcí přípravku Enbrel**
- Krok 2: Výběr místa pro injekci**
- Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku Enbrel**
- Krok 4: Likvidace použitého pera MYCLIC**

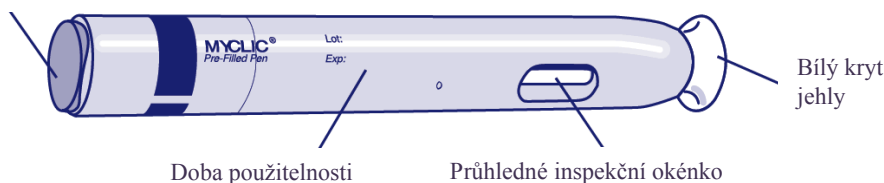
Úvod

Návod níže vysvětluje, jak použít pero MYCLIC k injekci přípravku Enbrel. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce Enbrel. Nesnažte se podat injekci, pokud si nejste jist(a), že rozumíte, jak správně použít pero MYCLIC. Pokud máte otázky, jak podat injekci, zeptejte se lékaře nebo sestry.

Obrázek 1

MYCLIC předplněné pero

Šedé aktivační tlačítko



Krok 1: Příprava před injekcí přípravku Enbrel

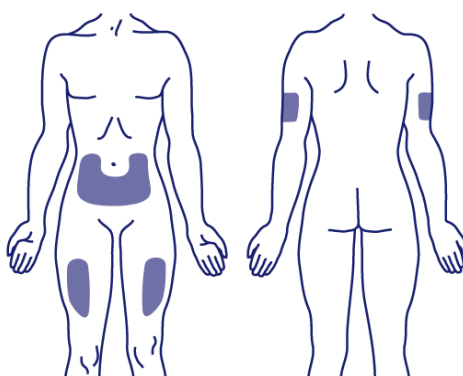
1. Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
2. Shromážděte všechny součásti, které budete potřebovat k injekci, a položte je na zvolenou pracovní plochu:
 - a. **Jedno předplněné pero MYCLIC a jeden alkoholový tampon** (vyjměte je z krabičky s pery, kterou uchováváte v chladničce). Netřepte perem.
 - b. **Jeden smotek vaty nebo gázy.**
3. **Zkontrolujte dobu použitelnosti (měsíc/rok) na peru.** Pokud doba použitelnosti vypršela, pero nepoužívejte a obraťte se na svého lékárníka pro pomoc.
4. 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. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.
5. **Ponechejte bílý kryt jehly na místě a počkejte 15 - 30 minut**, až roztok přípravku Enbrel v peru dosáhne pokojové teploty. Tím, že počkáte, až bude mít roztok pokojovou teplotu, bude pro Vás injekce příjemnější. Neohřívejte ho žádným jiným způsobem. **Vždy uchovávejte pero mimo dohled a dosah dětí.**

Během čekání, než roztok v peru dosáhne pokojové teploty, si přečtěte Krok 2 (dole) a zvolte místo injekce.

Krok 2: Výběr místa pro injekci (viz obrázek 2)

1. Doporučeným místem pro podání injekce je střed přední části stehna. Pokud dáváte přednost podání do oblasti břicha, můžete alternativně použít tuto oblast, avšak ujistěte se, že vybrané místo je minimálně 5 cm od pupku. Pokud podává injekci někdo druhý Vám, může použít také vnější oblast horní části paže.

Obrázek 2

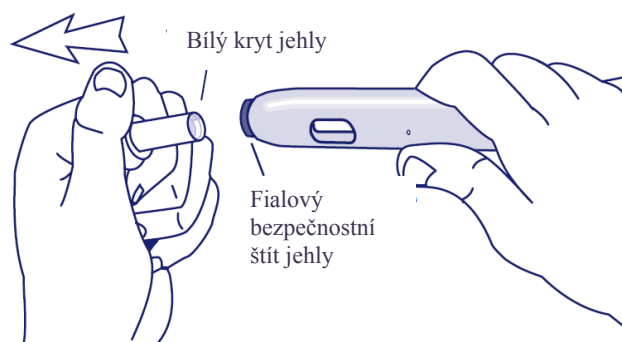


2. Každá injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná nebo hrubá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže. (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.)
3. Jestliže máte lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, zarudlých nebo šupinatých částí kůže.

Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku Enbrel

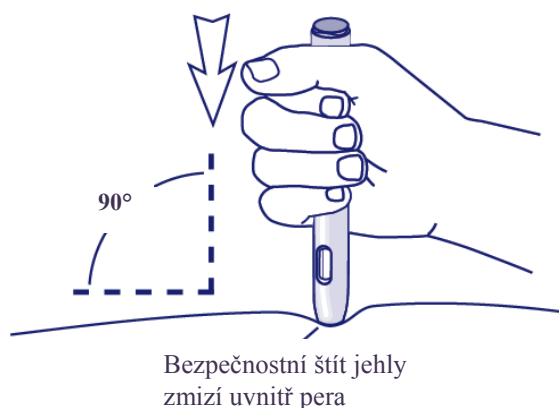
1. Poté, co počkáte 15 - 30 minut, až se roztok v peru ohřeje na pokojovou teplotu, umyjte si ruce mýdlem a vodou.
2. Očistěte místo injekce potřením alkoholovým tamponem krouživým pohybem a nechte je osušit. Nedotýkejte se této oblasti až do podání injekce.
3. Zvedněte pero a odstraňte bílý kryt jehly rovným tahem směrem od jehly (viz obrázek 3). Poškození jehly v peru zabráníte tím, že nebudete ohýbat bílý kryt jehly při jeho odstraňování, ani jej po sejmutí nebudete znovu nasazovat. Po odstranění krytu jehly uvidíte fialový bezpečnostní štít jehly přesahující mírně konec pera. Jehla zůstane chráněna v peru až do aktivace pera. Nepoužívejte pero, pokud jste ho po sejmutí krytu jehly upustil(a).

Obrázek 3



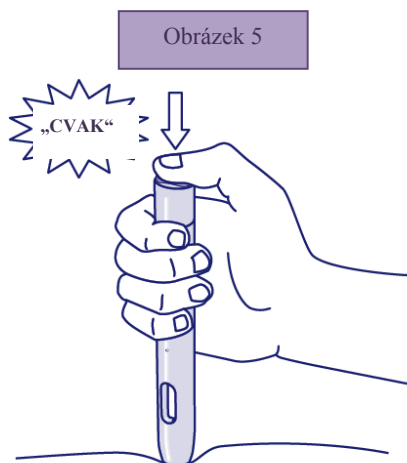
4. Podání injekce může být jednodušší a komfortnější, pokud lehce zmáčknete kůži okolo místa vpichu mezi palec a ukazováček Vaší volné ruky.
5. Držte pero v pravém úhlu (90°) k injekčnímu místu. **Tlačte otevřený konec pera proti kůži pevně dolů** tak, že bezpečnostní štít jehly je celý zasunutý do vnitřku pera. Uvidíte mírné prohloubení kůže (viz obrázek 4). Pero lze aktivovat pouze, když je bezpečnostní kryt jehly zcela zasunutý uvnitř pera.

Obrázek 4

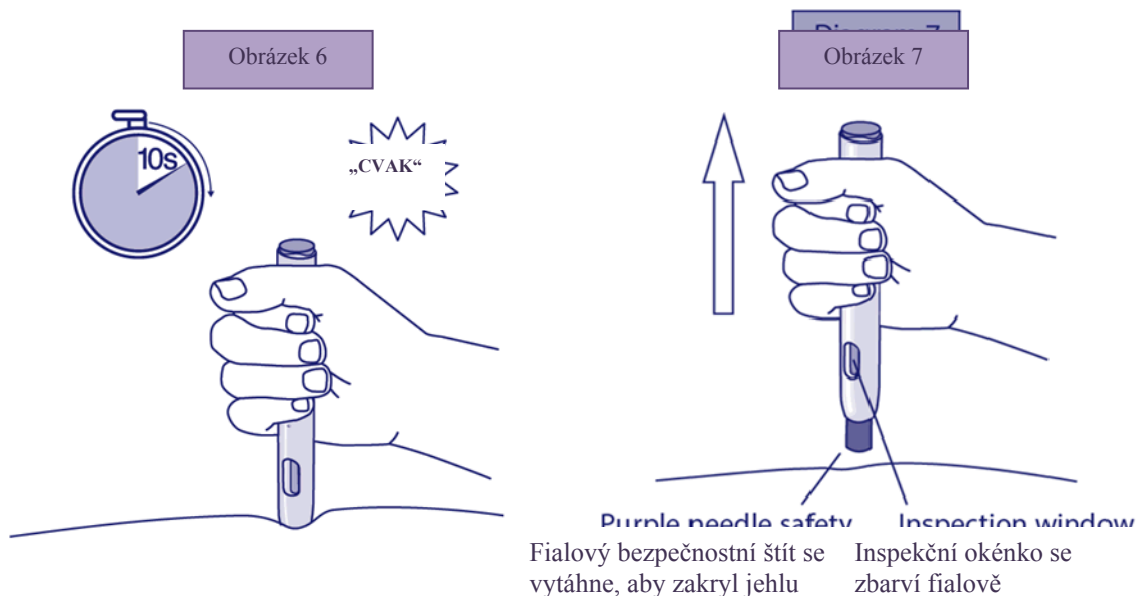


6. Za **stálého** tlaku pera proti kůži, kterým zajistíte, aby bezpečnostní štít jehly byl celý vtačený dovnitř pera, palcem **sťlačte střed šedého tlačítka** na horní části pera, abyste zahájili injekci (viz obrázek 5). Při stlačení středu tlačítka uslyšíte cvaknutí. **Stále držte pero pevně proti povrchu kůže, až uslyšíte druhé cvaknutí** nebo po uplynutí 10 sekund po prvním cvaknutí (podle toho, co přijde dříve).

Poznámka – Pokud se Vám nedaří zahájit injekci výše popsáním způsobem, zatlačte pero ještě pevněji proti kůži a poté znovu stiskněte šedé tlačítko.



7. Až uslyšíte druhé cvaknutí (nebo po uplynutí 10 sekund, pokud neuslyšíte druhé cvaknutí), je injekce ukončena (viz obrázek 6). Nyní můžete vytáhnout pero z kůže (viz obrázek 7). Jakmile vytáhnete pero z kůže, fialový bezpečnostní štít se automaticky vytáhne a zakryje jehlu.



8. Inspekční okénko pera, které je nyní celé fialové, potvrzuje, že dávka byla podána správně (viz obrázek 8). Pokud by inspekční okénko nebylo celé fialové, požádejte o spolupráci sestru nebo lékárníka, protože pero nemuselo injikovat roztok přípravku Enbrel úplně. Nesnažte se použít pero opakovaně, ani nepoužijte jiné pero bez souhlasu sestry nebo lékárníka.

Obrázek 8



9. Pokud pozorujete krvavou skvrnu v místě injekce, přitiskněte na místo injekce smotek vaty nebo gázy na 10 sekund. **NETŘETE** místo injekce.

Krok 4: Likvidace použitého pera MYCLIC

- Pero lze použít pouze jednou – nikdy se nesmí použít opakovaně. Zlikvidujte použité pero podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Nepokoušejte se nasadit kryt zpátky na pero.

Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, kteří znají přípravek Enbrel.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Enbrel 50 mg injekční roztok v předplněném peru Etanerceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci (obě strany) 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 pohotovostní 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. Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel (viz druhá strana)

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 léčení (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 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). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte jakýkoli druh infekce. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku 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 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 pohotovostní karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. 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 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 oční poruchy:** Informujte 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 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 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 lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte 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 lékaře.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Enbrel by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, 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. Informujte lékaře, 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 léků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání 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.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem Enbrel. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

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 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. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Enbrel v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2 „Očkování“).

Ženy užívající přípravek Enbrel nesmějí kojit, protože přípravek Enbrel přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Enbrel ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Enbrel používá

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

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to 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)

Rheumatoidní 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 zastavit podávání tohoto léku.

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 léku. 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 tekutinou nebo s jídlem nebo bez nich.

Podrobný návod k injekci přípravku Enbrel je k dispozici v bodu 7 „Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel“. Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

Když aplikujete větší dávku přípravku Enbrel, než byste měl(a)

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

Když zapomenete podat přípravek Enbrel

Jestliže zapomenete 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 léku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nedávejte dvojitou dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Když přestanete podávat 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 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 **krvních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost.
- Známky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině.
- Známky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo 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 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). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; 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 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“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřevě.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); 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 vyznačené 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 ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

Po vyjmutí předplněného pera z chladničky **počkejte přibližně 15 - 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Enbrel v peru 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 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. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Enbrel obsahuje

Léčivou látkou je etanerceptum. Jedno předplněné pero MYCLIC obsahuje etanerceptum 50 mg.

Pomocnými látkami 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 a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Velká Británie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer PFE, 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)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

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>

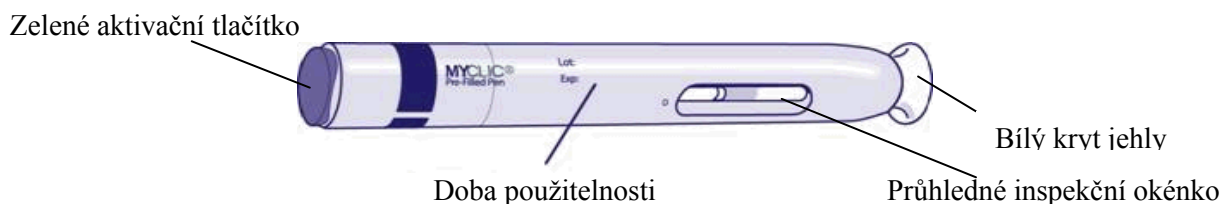
7. Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku Enbrel

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

Úvod

- Krok 1: Příprava před injekcí přípravku Enbrel**
 - Krok 2: Výběr místa pro injekci**
 - Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku Enbrel**
 - Krok 4: Likvidace použitého pera MYCLIC**
- Úvod**

Tento návod vysvětluje, jak použít pero MYCLIC k injekci přípravku Enbrel. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce. Nesnažte se podat injekci, pokud si nejste jist(a), že rozumíte, jak správně použít pero MYCLIC. Pokud máte otázky, jak podat injekci, zeptejte se lékaře nebo sestry.

Obrázek 1.MYCLIC předplněné pero

Krok 1: Příprava před injekcí přípravku Enbrel

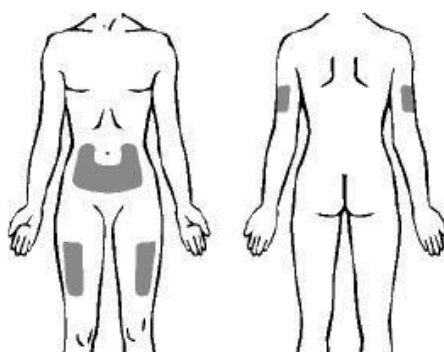
1. Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
2. Shromážděte všechny součásti, které budete potřebovat k injekci, a položte je na zvolenou pracovní plochu:
 - a. **Jedno předplněné pero MYCLIC a jeden alkoholový tampon** (vyjměte je z krabičky s pery, kterou uchováváte v chladničce). Netřepejte perem.
 - b. **Jeden smotek vaty nebo gázy.**
3. **Zkontrolujte dobu použitelnosti (měsíc/rok) na peru.** Pokud doba použitelnosti vypršela, pero nepoužívejte a obraťte se na svého lékárníka pro pomoc.
4. 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. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.
5. **Ponechejte bílý kryt jehly na místě a počkejte 15 - 30 minut**, až roztok přípravku Enbrel v peru dosáhne pokojové teploty. Tím, že počkáte, až bude mít roztok pokojovou teplotu, bude pro Vás injekce příjemnější. Neohřívajte ho žádným jiným způsobem. **Vždy uchovávejte pero mimo dohled a dosah dětí.**

Během čekání, než roztok v peru dosáhne pokojové teploty, si přečtěte Krok 2 (dole) a zvolte místo injekce.

Krok 2: Výběr místa pro injekci (viz obrázek 2)

1. Doporučeným místem pro podání injekce je střed přední části stehna. Pokud dáváte přednost podání do oblasti břicha, můžete alternativně použít tuto oblast, avšak ujistěte se, že vybrané místo je minimálně 5 cm od pupku. Pokud podává injekci někdo druhý Vám, může použít také vnější oblast horní části paže.

Obrázek 2.



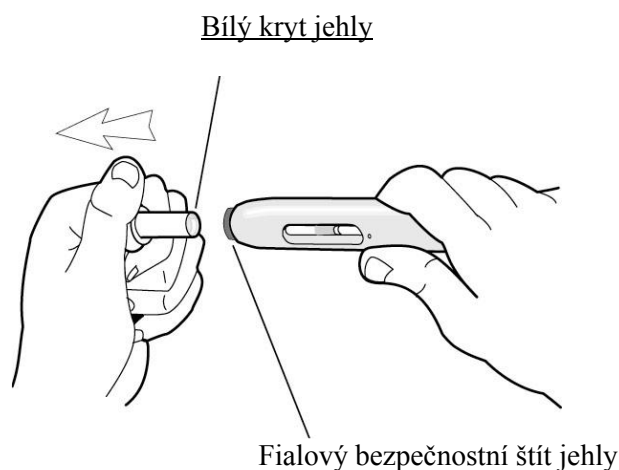
2. Každá injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná nebo hrubá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže. (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.).

3. Jestliže máte lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, zarudlých nebo šupinatých částí kůže.

Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku Enbrel

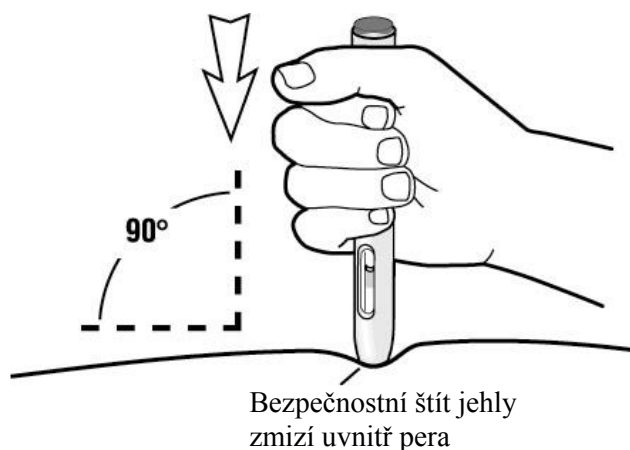
1. Poté, co počkáte 15 - 30 minut, až se roztok v peru ohřeje na pokojovou teplotu, umyjte si ruce mýdlem a vodou.
2. Očistěte místo injekce potřením alkoholovým tamponem krouživým pohybem a nechte je osušit. Nedotýkejte se této oblasti až do podání injekce.
3. Zvedněte pero a odstraňte bílý kryt jehly rovným tahem směrem od jehly (viz obrázek 3). Poškození jehly v peru zabráníte tím, že nebudete ohýbat bílý kryt jehly při jeho odstraňování, ani jej po sejmutí nebudete znovu nasazovat. Po odstranění krytu jehly uvidíte fialový bezpečnostní štít jehly přesahující mírně konec pera. Jehla zůstane chráněna v peru až do aktivace pera. Nepoužívejte pero, pokud jste ho po sejmutí krytu jehly upustil(a).

Obrázek 3.



4. Podání injekce může být jednodušší a komfortnější, pokud lehce zmáčknete kůži okolo místa vpichu mezi palec a ukazováček Vaší volné ruky.
5. Držte pero v pravém úhlu (90°) k injekčnímu místu. **Tlačte otevřený konec pera proti kůži pevně dolů** tak, že bezpečnostní štít jehly je celý zasunutý do vnitřku pera. Uvidíte mírné prohloubení kůže (viz obrázek 4). Pero lze aktivovat pouze, když je bezpečnostní kryt jehly zcela zasunutý uvnitř pera.

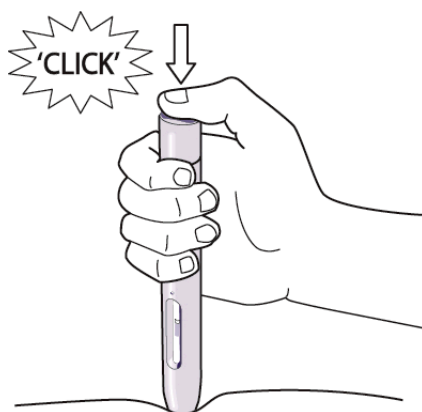
Obrázek 4.



6. Za **stálého** tlaku pera proti kůži, kterým zajistíte, aby bezpečnostní štít jehly byl celý vtačený dovnitř pera, palcem **stlačte střed zeleného tlačítka** na horní části pera, abyste zahájili injekci (viz obrázek 5). Při stlačení středu tlačítka uslyšíte cvaknutí. **Stále držte pero pevně proti povrchu kůže, až uslyšíte druhé cvaknutí** nebo po uplynutí 10 sekund po prvním cvaknutí (podle toho, co přijde dříve).

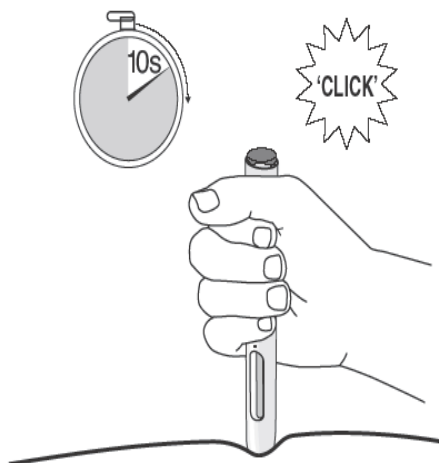
Poznámka – Pokud se Vám nedaří zahájit injekci výše popsáním způsobem, zatlačte pero ještě pevněji proti kůži a poté znovu stiskněte zelené tlačítko.

Obrázek 5.

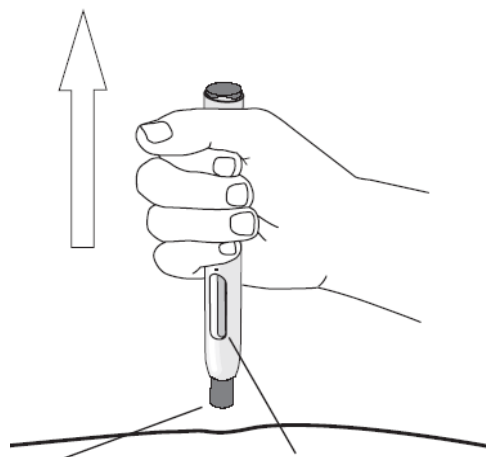


7. Až uslyšíte druhé cvaknutí (nebo po uplynutí 10 sekund, pokud neuslyšíte druhé cvaknutí), je injekce ukončena (viz obrázek 6). Nyní můžete vytáhnout pero z kůže (viz obrázek 7). Jakmile vytáhnete pero z kůže, fialový bezpečnostní štít se automaticky vytáhne a zakryje jehlu.

Obrázek 6.



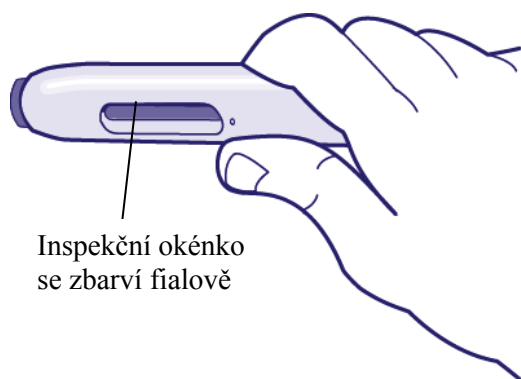
Obrázek 7.



Fialový bezpečnostní štít se vytáhne, aby zakryl jehlu

Inspekční okénko se zbarví fialově

8. Inspekční okénko pera, které je nyní celé fialové, potvrzuje, že dávka byla podána správně (viz obrázek 8). Pokud by inspekční okénko nebylo celé fialové, požádejte o spolupráci sestru nebo lékárníka, protože pero nemuselo injikovat roztok přípravku Enbrel úplně. Nesnažte se použít pero opakovaně, ani nepoužijte jiné pero bez souhlasu sestry nebo lékárníka.
- Obrázek 8.



9. Pokud pozorujete krvavou skvrnu v místě injekce, přitiskněte na místo injekce smotek vaty nebo gázy na 10 sekund. **NETŘETE** místo injekce.

Krok 4: Likvidace použitého pera MYCLIC

- Pero lze použít pouze jednou – nikdy se nesmí použít opakovaně. Zlikvidujte použité pero podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Nepokoušejte se nasadit kryt zpátky na pero.

Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, kteří znají přípravek Enbrel.

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci (obě strany) 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 pohotovostní 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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel (viz druhá strana)

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 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. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže má dítě infekci jakéhokoli druhu. Jestliže si nejste jist(a), 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.
- **Infekce/operace:** Jestliže se dítěti rozvíjí nová infekce nebo je před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Enbrel.
- **Infekce/cukrovka:** Poraďte se s lékařem, 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 pohotovostní karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) 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 lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte 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 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 oční poruchy:** Informujte lékaře, jestliže má dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu. Lékař určí, zda je přípravek Enbrel vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte 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 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 lékaře, pokud u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.

- **Plané neštovice:** Upozorněte 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, lékaře, pokud dítě ve Vaší péči má zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Enbrel se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Informujte lékaře, 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 léků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání 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 dítěte.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem Enbrel. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

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 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, porad'te 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. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informoval(a) o užívání přípravku Enbrel v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2 „Očkování“).

Ženy užívající přípravek Enbrel nesmějí kojit, protože přípravek Enbrel přechází do mateřského mléka.

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 jist(a), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to 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 léku.

Cesta a způsob podání

Přípravek Enbrel se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Přípravek Enbrel se může používat s tekutinou nebo s jídlem 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 přípravě a podání injekce přípravku Enbrel“.** Roztok přípravku Enbrel se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Enbrel podán.

Když aplikujete větší dávku přípravku Enbrel, než byste měl(a)

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

Když zapomenete podat přípravek Enbrel

Jestliže zapomenete 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 léku v obvyklé dny. Jestliže si nevzpomenete podat injekci v ten den, kdy ji má dítě dostat, nedávejte mu dvojitou dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Když přestanete podávat 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 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 **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 dítěte.
- 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 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 lékaře nebo zavezte dítě do nejbližšího zdravotnického 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). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; 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 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 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“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); 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 vyznačené 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 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). Toto nové datum použitelnosti nesmí překročit datum použitelnosti vyznačené na vnějším obalu.

Po přípravě roztoku přípravku Enbrel se doporučuje jeho okamžité použití. Roztok však lze použít do 6 hodin, je-li uchovávan při teplotě do 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud zjistíte, 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 etanerceptum. Jedna lahvička přípravku Enbrel 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem pro pediatrické použití obsahuje etanerceptum 10 mg. Po rozpouštění roztok obsahuje etanerceptum 10 mg/ml.

Pomocnými látkami 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 a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Velká Británie

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer PFE, 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)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

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 přípravě a podávání injekce přípravku Enbrel

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

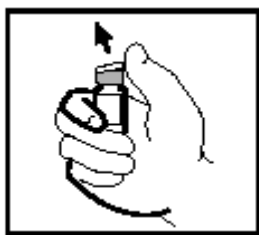
2 tampony napuštěné alkoholem

- 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

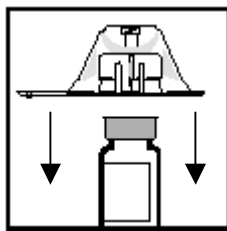


- Použijte nový tampon napuštěný alkoholem k očištění šedé zátky lahvičky s přípravkem Enbrel. Po očištění se už nedotýkejte zátky rukama ani ničím jiným.
- Postavte lahvičku na čistý rovný povrch hrdlem nahoru.
- Odstraňte papír ze zadní části balení adaptéru.
- Položte adaptér lahvičky, stále ještě v plastickém 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.

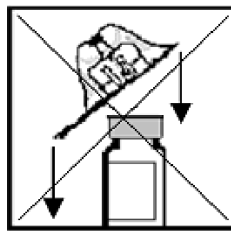
Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4

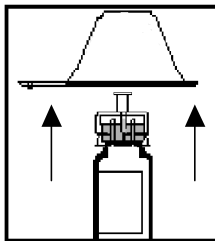


SPRÁVNĚ

NESPRÁVNĚ

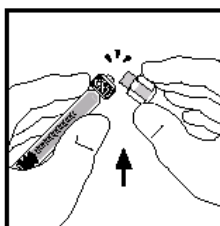
- Jednou rukou držte lahvičku, druhou pak odstraňte plastický obal z adaptéru lahvičky (viz obrázek 5).

Obrázek 5



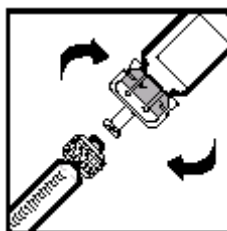
- Odstraňte ochranný kryt ze špičky injekční stříkačky ulomením bílé krytky v místě perforace. To se provede držením límce bílé krytky jednou rukou a pevným uchopením konce bílé krytky druhou rukou a jejím střídavým ohýbáním dolů a nahoru až do jejího odlomení (viz obrázek 6). **NEODSTRAŇUJTE bílý límec, 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).

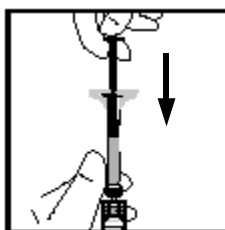
Obrázek 7



d. Přidávání rozpouštědla

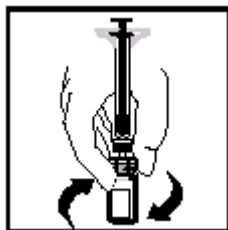
- Zatímco držíte lahvičku hrdlem nahoru na pracovní ploše, **VELMI POMALU** tlačte pístem, až bude všechno rozpouštědlo v lahvičce. Tímto způsobem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublinek) v roztoku (viz obrázek 8).
- Jakmile je rozpouštědlo v lahvičce s přípravkem Enbrel, píst se může samovolně 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.

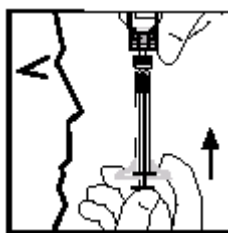
Obrázek 9



e. Odsání roztoku přípravku Enbrel z injekční lahvičky

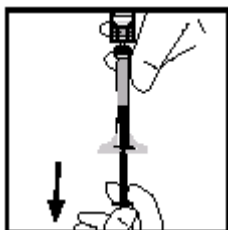
- Váš lékař nebo zdravotní sestra Vás poučí o správném množství roztoku, které musí být nasáto z injekční lahvičky. Pokud Vám lékař nedal tyto instrukce, prosím, kontaktujte ho.
- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou a adaptérem, držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí. Úplně stlačte píst směrem do lahvičky (viz obrázek 10).

Obrázek 10



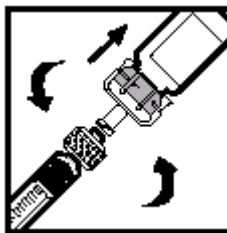
- Pak pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 11). Pro děti se do injekční stříkačky nasaje pouze část roztoku podle doporučení lékaře. Po nasátí roztoku z lahvičky můžete mít ve stříkačce nějaký vzduch. Neznepokojte se tím, odstraníte jej v následujícím kroku.

Obrázek 11



- Držte lahvičku ve svislé poloze a odšroubujte stříkačku od adaptéru lahvičky otáčením proti směru hodinových ručiček (viz obrázek 12).

Obrázek 12

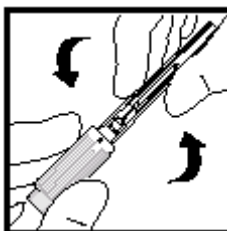


- Položte předplněnou injekční stříkačku na čistou rovnou pracovní plochu. Dávejte pozor, aby se špička ničeho nedotknula. Dbejte na to, abyste přitom nestlačil(a) píst.

f. Nasazení jehly na injekční stříkačku

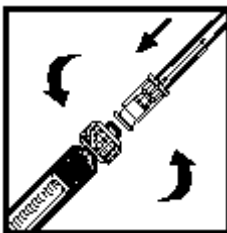
- Jehla je balena v plastovém obalu, aby byla sterilní.
- Při otvírání plastového obalu uchopte jeho krátký široký konec do jedné ruky. Druhou rukou chyt'te jeho delší část.
- Ohýbáním většího konce nahoru a dolů ulomte pojistku (viz obrázek 13)

Obrázek 13



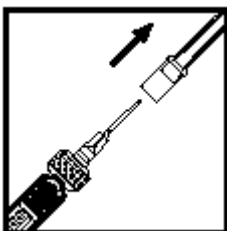
- Po odlomení pojistky odstraňte krátký široký konec plastového obalu.
- Jehla zůstane v delší části obalu.
- Držte obal s jehlou v jedné ruce, druhou rukou uchopte stříkačku a vložte její hrot do otvoru jehly.
- Spojte stříkačku s jehlou otáčením ve směru hodinových ručiček, až do úplného zajištění (viz obrázek 14).

Obrázek 14



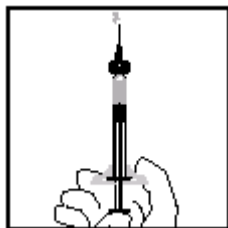
- Opatrně sejměte plastový kryt rovným tahem směrem od jehly. Dbejte přitom na to, abyste se jehlou ničeho nedotknul(a) (viz obrázek 15). Dejte pozor, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.

Obrázek 15



- Držte stříkačku jehlou vzhůru. Vyžehňte vzduchové bubliny pomalým stlačením pístu, až je veškerý vzduch odstraněn (viz obrázek 16).

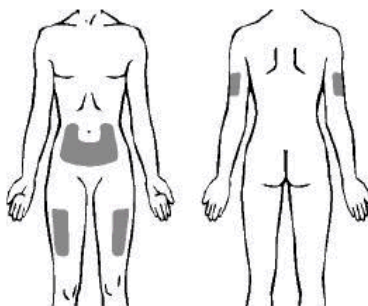
Obrázek 16



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

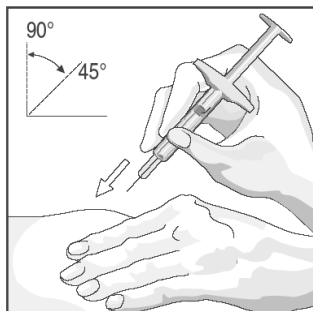


- Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. **Nepodávejte** injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné 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

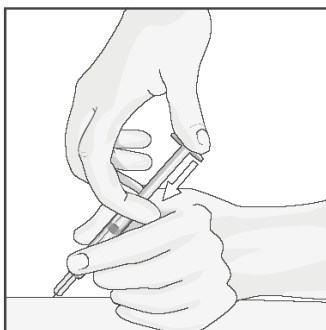
- Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku Enbrel novým alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
- Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku 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 nejpohodlnější. 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 **pomalou** 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.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) etanerceptu (s výjimkou biosimilárních přípravků) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě přezkumu literatury a spontánních hlášení předložených v rámci této procedury PSUSA pokrývající období od 3. února 2018 do 2. února 2019 a rovněž kumulativních údajů získaných od data první registrace v Evropě dospěl výbor PRAC k názoru, že kauzální vztah mezi zánětlivým střevním onemocněním a etanerceptem nelze vyloučit, a proto doporučuje aktualizovat informace o léčivých přípravcích obsahujících účinnou látku etanercept, a to následovně: aktualizovat bod 4.8 Souhrnu údajů o přípravku doplněním zánětlivého střevního onemocnění s frekvencí „méně časté“. V souladu s tím je třeba aktualizovat i příbalovou informaci.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se etanerceptu (s výjimkou biosimilárních přípravků) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících etanercept (s výjimkou biosimilárních přípravků) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.