

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry až slabo opaleskujúci, bezfarebný alebo bledožltý a je pripravený v hodnote pH $6,2 \pm 0,3$. Osmolalita roztoku je 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Benepali v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Benepali je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

Benepali je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Benepali, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak je odpoveď na predchádzajúcu ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. Etanercept preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída

Liečba dospelých so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nemajú dostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí sú nedostatočne kontrolovaní inou systémovou liečbou alebo fototerapiou alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s Benepali má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu a psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení s Benepali majú dostať kartu pacienta.

Benepali je dostupný v silách 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčanou dávkou je 25 mg etanerceptu podávaného dvakrát týždenne. Preukázalo sa, že alternatívne podávanie 50 mg jedenkrát týždenne je bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Odporúčaná dávka je 25 mg etanerceptu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaná jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách. Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zväziť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi

Odporúčaná dávka etanerceptu je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaná jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba s Benepali má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba s Benepali, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia

Benepali je dostupný iba ako 25 mg naplnená injekčná striekačka, 50 mg naplnená injekčná striekačka a 50 mg naplnené pero. Preto nie je možné podávať Benepali pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú menej než plnú dávku 25 mg alebo 50 mg. Benepali sa nemá podávať pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú inú dávku než je plných 25 mg alebo 50 mg. Keď sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky s etanerceptom ponúkajúce túto možnosť.

U pediatrických pacientov je dávkovanie etanerceptu založené na telesnej hmotnosti. Pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku v mg/kg použijúc balenia s práškom a rozpúšťadlom na injekčný roztok alebo balenia s práškom na injekčný roztok (pozri tiež nižšie dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov). Pacienti s hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje o bezpečnosti z patientskeho registra naznačujú, že pri dávke 0,8 mg/kg podanej subkutánne jedenkrát týždenne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti sa použitie etanerceptu netýka detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) jedenkrát týždenne a môže trvať až 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba s Benepali, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti sa použitie etanerceptu netýka detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Benepali je určený na subkutánne použitie (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na použitie“.

Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba s Benepali sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby s Benepali, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním etanerceptu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby s Benepali objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie Benepali sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby s Benepali u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených etanerceptom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby s Benepali sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózu a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skriningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba s Benepali sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulózne liečby sa musí začať pred začatím liečby s Benepali a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby s Benepali.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby s Benepali objavia prejavy/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonistov vrátane etanerceptu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale anti-HBsAg negatívni. Pred začatím liečby s Benepali majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Benepali pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Benepali prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich etanercept boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Benepali sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasná podávanie etanerceptu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného etanerceptu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Benepali s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a etanerceptu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním etanerceptu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba s Benepali sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane etanerceptu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdií so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou etanerceptom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a prejavy a symptómy aseptické meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu s Benepali a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solidne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických a solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane etanerceptu (začiatok liečby \leq 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory

U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane etanerceptu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (*Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených etanerceptom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich etanercept v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Benepali. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených etanerceptom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni. V

tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich etanercept bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu, ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali etanercept. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečenie s Benepali môže mať za následok tvorbu autoimunitných protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených etanerceptom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených s Benepali s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby s Benepali u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie a bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Benepali sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených etanerceptom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri časť 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu etanerceptom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Benepali pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia etanerceptu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil etanerceptu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily etanerceptu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť etanerceptu v kombinácii s inými ochoreniami modifikujúcimi antireumatikami (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie etanerceptu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní Benepali postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich etanercept, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie etanerceptu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z

jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených etanerceptom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu u 48 hospitalizovaných pacientov liečených etanerceptom alebo placebom na stredne závažnú až závažnú alkoholovú hepatitídu etanercept nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených etanerceptom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Benepali nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Benepali u pacientov, ktorí majú stredne závažnú až závažnú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním etanerceptu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa etanercept ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených etanerceptom ako v kontrolnej skupine. Benepali sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby etanerceptom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich etanercept nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby etanerceptom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Benepali obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 25 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených etanerceptom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným etanerceptom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše sa v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených etanerceptom a anakinrou než u pacientov liečených etanerceptom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia etanerceptu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a etanerceptu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridala etanercept bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným etanerceptom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaní neboli pozorované žiadne interakcie pri podávaní etanerceptu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom (pozri časť 4.4 týkajúcu sa informácií o očkovaní).

Nepozorovali sa klinicky významné farmakokinetické interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zväziť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby s Benepali a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 - 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 - 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Benepali má sa počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným etanerceptom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku Benepali, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Etanercept nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U etanerceptu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako etanercept, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených etanerceptom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití etanerceptu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopenie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálna a periférna demyelinizačná ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití etanerceptu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnne infekcie (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listeria
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígný melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopenia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotílátok*	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4).		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, Lichenoidné reakcie	Toxická epidermál-na nekrolýza	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaníach liečení etanerceptom bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení etanerceptom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdií. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaníach podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou, liečených etanerceptom. V klinickej štúdií v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených etanerceptom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených etanerceptom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaníach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených etanerceptom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených etanerceptom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej etanerceptom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaníach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených etanerceptom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených etanerceptom až 48 mesiacov. K týmto závažným infekciám patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne etanerceptom, samostatne metotrexátom alebo etanerceptom v kombinácii s metotrexátom bol výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou etanerceptu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými etanerceptom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaníach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených etanerceptom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, *streptokokovú* fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaníach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Závažné a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní etanerceptu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby etanerceptom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba s Benepali môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s etanerceptom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali etanercept. Miera prispôbená expozícii bola 0,06 prípadov na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotílátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protílátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA ($\geq 1:40$) vyššie u pacientov liečených etanerceptom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protílátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených etanerceptom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených etanerceptom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protílátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie etanerceptom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti so syndrómom podobným lupusu alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopenia a aplastická anémia

Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopenie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc

V kontrolovaných klinických skúšaní s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), pričom niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou

V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu etanerceptom plus anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s etanerceptom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1 000/mm³). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy

V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída

V kontrolovaných klinických skúšaní s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou

Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaní u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptické meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdiu u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali etanercept počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1,

otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali etanercept 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaníach juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdiu u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávka limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m² s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m² podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg etanerceptu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti etanerceptu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB01

Benepali je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov so psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov so psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotrimery, ktorých biologická aktivita závisí od priečných väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monoméne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi

inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteínázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu a štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Účinnosť etanerceptu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg etanerceptu alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených etanerceptom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: etanercept 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: etanercept 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre etanercept oproti placebo vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

Približne 15 % osôb, ktoré dostávali etanercept dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi etanercept sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Etanercept bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených etanerceptom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

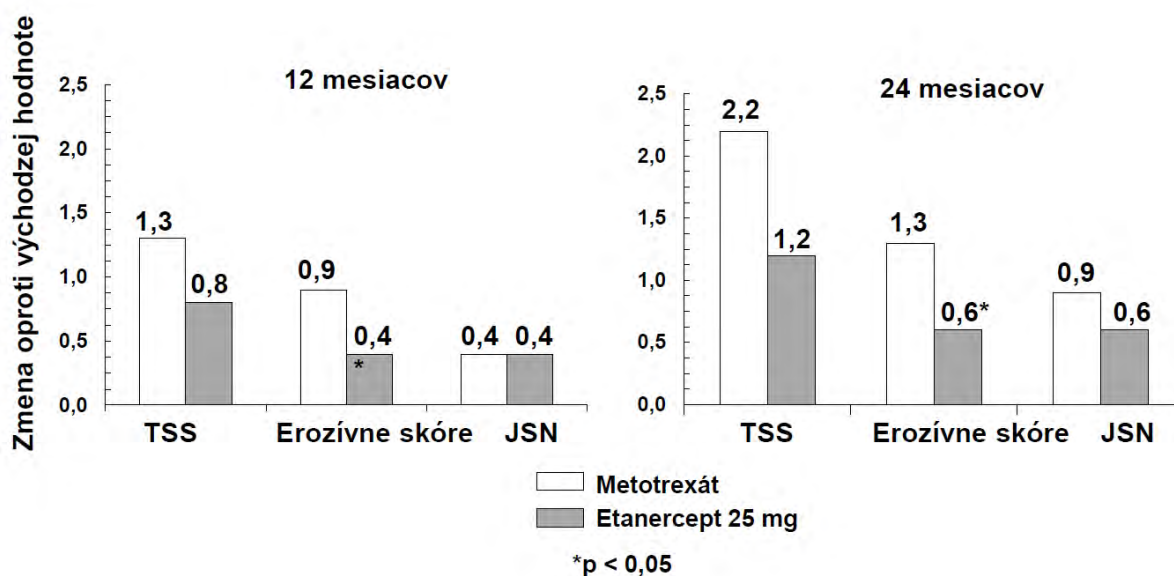
Po prerušení liečby etanerceptom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby etanerceptom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí etanercept užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, rozširujúcich skúšaní sa u pacientov užívajúcich etanercept bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť etanerceptu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom.

Etanercept sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní etanerceptu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaní a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba etanerceptom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdií sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostroti (*Total Sharp Score*, TSS) a v jeho zložkách, v skóre erozií a v skóre zužovania medzikĺbového priestoru (*Joint Space Narrowing Score*, JSN). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka etanerceptu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Etanercept 25 mg bol významne lepší ako metotrexát v skóre erozií, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a etanerceptom neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky významné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: porovnanie etanerceptu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným etanerceptom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, priemerná dávka 20 mg) alebo kombináciou etanerceptu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (v priemere 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorením modifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených etanerceptom v kombinácii s metotrexátom boli významne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Významne lepšie výsledky etanerceptu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou etanerceptom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: porovnanie etanerceptu, metotrexátu a etanerceptu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod		Metotrexát (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept +Metotrexát (n = 231)
Odpovede ACR ^a	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†, Φ}
DAS	(Skóre ^b) východiskové skóre	5,5	5,7	5,5
	(Skóre ^b) po 52 týždňoch	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisia ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, Φ}
HAQ	Východiskové skóre	1,7	1,7	1,8
	52. týždeň	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdiu, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

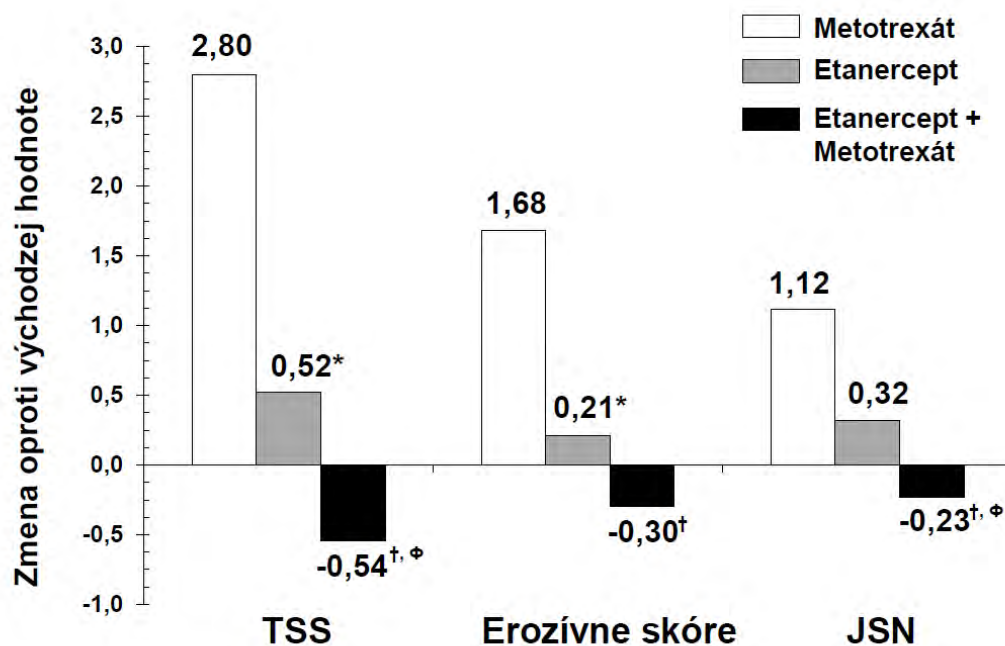
^b Hodnoty DAS sú priemery.

^c Remisia je definovaná ako DAS < 1,6.

p-hodnoty párových porovnávaní: † = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti metotrexátu a Φ = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti etanerceptu.

V skupine liečenej etanerceptom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: porovnanie etanerceptu, metotrexátu a etanerceptu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: * = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu oproti metotrexátu, † = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti metotrexátu a Φ = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti etanerceptu.

Signifikantne lepšie výsledky etanerceptu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou etanerceptom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, významné výhody monoterapie etanerceptom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena CSO $\leq 0,05$) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej etanerceptom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným etanerceptom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným etanerceptom a samotným metotrexátom bol tiež významný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdiu bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg etanerceptu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdiu 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg etanerceptu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov etanerceptu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou

Účinnosť etanerceptu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (nepítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) ankylóza podobná spondylitíde. Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere.

Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metotrexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg etanerceptu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou v placebom kontrolovanom skúšaní

Odpoveď psoriatickej artritídy		Percento pacientov	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Mesiac 3	15	59 ^b
	Mesiac 6	13	50 ^b
ACR 50	Mesiac 3	4	38 ^b
	Mesiac 6	4	37 ^b
ACR 70	Mesiac 3	0	11 ^b
	Mesiac 6	1	9 ^c
PsARC	Mesiac 3	31	72 ^b
	Mesiac 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept s.c. dvakrát týždenne

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

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

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali etanercept bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Etanercept bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia (p < 0,001) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených etanerceptom v porovnaní s placebom (p < 0,001).

V štúdií psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,5) v 12. mesiaci vyšší v skupine etanerceptu v porovnaní so skupinou placebo (73 % vs. 47 %, p ≤ 0,001). Účinok etanerceptu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov sa pozorovalo u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (SE) ročná zmena celkového skóre ostrosti (TSS) z východiskového stavu

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

SE = štandardná chyba

^a p = 0,0001

Liečba etanerceptom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti etanerceptu u pacientov s artropatiami podobnými ankylozujúcej spondylitíde a psoriatickej artritíde mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou

Účinnosť etanerceptu pri ankylozujúcej spondylitíde sa hodnotila v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie etanerceptu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených etanerceptom. Najväčšie z týchto skúšaní (n = 277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosti a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívaní pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylozou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg etanerceptu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané dvakrát týždenne počas 6 mesiacov u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥ 20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe etanerceptom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po zahájení liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní

Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Percento pacientov	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46 ^a
Mesiace 3	27	60 ^a
Mesiace 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Týždne 2	7	24 ^a
Mesiace 3	13	45 ^a
Mesiace 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Týždne 2	2	12 ^b
Mesiace 3	7	29 ^b
Mesiace 6	5	28 ^b

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

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

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi etanercept bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaniach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť etanerceptu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verus etanercept 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1

Účinnosť etanerceptu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nespĺňali modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali etanercept v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali etanercept v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňov 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MRI.

V porovnaní s placebom viedla liečba etanerceptom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdií nr-AxSpa: percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

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

*Niektorí pacienti neposkytli kompletne údaje pre každý cieľový ukazovateľ

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$ a ^c: $< 0,05$ medzi etanerceptom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali etanercept, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MRI. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených etanerceptom (n = 95) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom (n = 105) ($p < 0,001$). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali etanercept, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MRI, bola pri SIJ 4,64 (n = 153) a 1,40 (n = 154) pre chrčticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri etanercepte preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali etanercept, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrčtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2

Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie etanerceptu a opätovnú liečbu etanerceptom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MRI nálezy (aktívny zápal pri MRI s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitivného C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skríningovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu etanerceptom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definované ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do

40 týždňov po vysadení etanerceptu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili etanerceptom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akomkoľvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení etanerceptu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení etanerceptu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe etanerceptom.

Medián času do vzplanutia po vysadení etanerceptu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdiu 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdiu 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu etanerceptom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), $p < 0,0001$.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili etanerceptom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 - 8 týždňov).

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi

Etanercept sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť etanerceptu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách etanerceptu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho sa bezpečnosť a účinnosť etanerceptu hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II. fázy u pacientov s aktívnou, ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg etanerceptu ($n = 57$) alebo placebo ($n = 55$) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaradovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10. Etanercept sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok etanerceptu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou etanerceptom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečených skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaradovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdiu dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg etanerceptu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti etanercept 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdiu dávku 50 mg etanerceptu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze etanercept 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdiu 1 bol v skupine liečenej etanerceptom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej etanerceptom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

Odpoveď (%)	Štúdia 2					Štúdia 3			Štúdia 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2x za týždeň		50 mg 2x za týždeň			25 mg 2x za týždeň	50 mg 2x za týždeň		50 mg 1x za týždeň	50 mg 1x za týždeň
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
týždeň 12	týždeň 12	týždeň 24 ^a	týždeň 12	týždeň 24 ^a	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 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 , čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ v porovnaní s placebom

^a V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať etanercept 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

^b Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali etanercept boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejme v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk ($PASI \geq 150$ % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi východiskovým stavom a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby etanerceptom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdiu 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka etanerceptu sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdiu 4 mala skupina liečená etanerceptom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa etanercept podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti etanerceptu

Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky vo všeobecnosti neboli neutralizujúce a sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v dávke) etanerceptu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou na 90. deň randomizovaní na tých, ktorí zostanú na liečbe etanerceptom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, vrátane počtu aktívnych kĺbov, obmedzenia hybnosti, celkového hodnotenia lekárom a pacientom/rodičom, funkčného hodnotenia a rýchlosti sedimentácie erytrocytov (*Erythrocyte Sedimentation Rate*, ESR). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a ≥ 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe etanerceptom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p = 0,007$). Od začiatku časti 2 bol priemerný čas do vzplanutia 116 dní u pacientov užívajúcich etanercept a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na etanercepte, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní etanerceptu až do doby 10 rokov. Miery závažných nežiaducich udalostí a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezmýšľali.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie etanerceptom ($n = 103$), kombinácie etanercept plus metotrexát ($n = 294$), alebo monoterapie metotrexátom ($n = 197$) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepanej štúdií ($n = 127$) s jedným ramenom bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených etanerceptom v dávke

0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet citlivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdií bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo etanercept, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať etanercept po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať etanercept (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdií. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdií vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúcí etanercept počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, $s \geq 30$ % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení etanerceptu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdií.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby etanerceptom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby etanerceptom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky etanerceptu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Účinnosť etanerceptu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3 , vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní topickou liečbou.

Pacienti dostávali etanercept 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď účinnosti (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na etanercept ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Etanercept 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý (minimálny)“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)

^a $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12. týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti etanercept 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na etanercept. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť etanerceptu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s etanerceptom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) metódou, ktorá umožňuje detekovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky etanerceptu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod krivkou (AUC) bola $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ pre etanercept 50 mg jedenkrát týždenne ($n = 21$) vs etanercept 25 mg dvakrát týždenne ($n = 16$). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetikej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli parametre AUC rovnovážneho stavu etanerceptu $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ a $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ pre etanercept 50 mg jedenkrát týždenne ($n = 154$), respektíve 25 mg dvakrát týždenne ($n = 148$).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika etanerceptu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Porucha funkcie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť poruchy funkcie pečene nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia

Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

V skúšaní použitia etanerceptu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával etanercept v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne počas doby až do 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s etanerceptom sa nepreukázala žiadna dávka limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je etanercept považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity etanerceptu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Etanercept nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2 000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenózne dávke 1 000 mg/kg. Etanercept nevyvolal dávku limitujúca alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch subkutánne aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu na základe AUC než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
chlorid sodný
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí injekčnej striekačky z chladničky počkajte približne 30 minút, aby sa umožnilo roztoku Benepali v injekčnej striekačke dosiahnuť izbovú teplotu. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Benepali sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 30 °C jedenkrát počas obdobia do 31 dní; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Benepali sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 31 dní po vybratí z chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka z číreho skla (I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s gumeným krytom ihly a gumeným piestom obsahujúca 0,51 ml roztoku.

Benepali je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené injekčné striekačky, viacnásobných baleniach obsahujúcich 8 (2 balenia po 4) naplnených injekčných striekačiek a viacnásobných baleniach obsahujúcich 24 (6 balení po 4) naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby naplnená jednorazová injekčná striekačka Benepali dosiahla izbovú teplotu (približne 30 minút). Počas tohto obdobia dosahovania izbovej teploty sa kryt ihly nemá odstrániť. Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný alebo bledožltý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na použitie“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14 január 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18 november 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry až slabo opaleskujúci, bezfarebný alebo bledožltý a je pripravený v hodnote pH $6,2 \pm 0,3$. Osmolalita roztoku je 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Benepali v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Benepali je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

Benepali je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Benepali, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospelých od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospelých od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak je odpoveď na predchádzajúcu ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. Etanercept preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída

Liečba dospelých so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nemajú dostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospelých od 6 rokov, ktorí sú nedostatočne kontrolovaní inou systémovou liečbou alebo fototerapiou alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s Benepali má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu a psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení s Benepali majú dostať kartu pacienta.

Benepali je dostupný v silách 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 50 mg etanerceptu podávaná jedenkrát týždenne (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Odporúčaná dávka je 50 mg etanerceptu podávaná jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách. Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvažiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi

Odporúčaná dávka etanerceptu je 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba s Benepali má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba s Benepali, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia

Benepali je dostupný iba ako 25 mg naplnená injekčná striekačka, 50 mg naplnená injekčná striekačka a 50 mg naplnené pero.

Preto nie je možné podávať Benepali pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú menej než plnú dávku 25 mg alebo 50 mg. Benepali sa nemá podávať pediatrickým pacientom, ktorí vyžadujú inú dávku než je plných 25 mg alebo 50 mg. Keď sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky s etanerceptom ponúkajúce túto možnosť.

U pediatrických pacientov je dávkovanie etanerceptu založené na telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku v mg/kg používajúc balenia s práškom a rozpúšťadlom na injekčný roztok alebo balenia s práškom na injekčný roztok (pozri tiež nižšie dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov). Pacienti s hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvažiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonalí sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje o bezpečnosti z patientskeho registra naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti sa použitie etanerceptu netýka detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) jedenkrát týždenne a môže trvať až 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba s Benepali, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti sa použitie etanerceptu netýka detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Benepali je určený na subkutánne použitie (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na použitie“.

Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba s Benepali sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby s Benepali, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním etanerceptu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby s Benepali objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie Benepali sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby s Benepali u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených etanerceptom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby s Benepali sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózu a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skriningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba s Benepali sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulózne liečby sa musí začať pred začatím liečby s Benepali a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby s Benepali.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby s Benepali objavia prejavy/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonistov vrátane etanerceptu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale anti-HbsAg negatívni. Pred začatím liečby s Benepali majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Benepali pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Benepali prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich etanercept boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Benepali sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasná liečba etanerceptu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného etanerceptu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Benepali s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a etanerceptu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním etanerceptu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba s Benepali sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane etanerceptu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdií so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou etanerceptom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a prejavy a symptómy aseptické meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu s Benepali a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solídne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických a solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane etanerceptu (začiatok liečby \leq 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory

U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane etanerceptu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (*Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených etanerceptom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich etanercept v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Benepali. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených etanerceptom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni. V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich etanercept bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu, ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali etanercept. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečenie s Benepali môže mať za následok tvorbu autoimunitných protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených etanerceptom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených s Benepali s anamézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby s Benepali u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie a bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Benepali sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených etanerceptom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri časť 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu etanerceptom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Benepali pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia etanerceptu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil etanerceptu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily etanerceptu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť etanerceptu v kombinácii s inými ochorením modifikujúcimi antireumatikami (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie etanerceptu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní Benepali postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich etanercept, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie etanerceptu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených etanerceptom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu u 48 hospitalizovaných pacientov liečených etanerceptom alebo placebom na stredne závažnú až závažnú alkoholovú hepatitídu etanercept nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených etanerceptom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Benepali nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Benepali u pacientov, ktorí majú stredne závažnú až závažnú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním etanerceptu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa etanercept ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených etanerceptom ako v kontrolnej skupine. Benepali sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby etanerceptom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich etanercept nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby etanerceptom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Benepali obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 50 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených etanerceptom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným etanerceptom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše sa v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených etanerceptom a anakinrou než u pacientov liečených etanerceptom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia etanerceptu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a etanerceptu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal etanercept bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným etanerceptom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaní neboli pozorované žiadne interakcie pri podávaní etanerceptu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom (pozri časť 4.4 týkajúcu sa informácií o očkovaní).

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zväziť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby s Benepali a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodenných chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodenných chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené

riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 - 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 - 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Benepali sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným etanerceptom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku Benepali, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Etanercept nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U etanerceptu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako etanercept, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených etanerceptom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití etanerceptu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopenie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití etanerceptu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnne infekcie (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listeria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígne melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopenia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopenia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok*	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrkového nervu a tranzverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4).		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, Lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení etanerceptom bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení etanerceptom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdií. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou, liečených etanerceptom. V klinickej štúdií v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených etanerceptom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených etanerceptom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených etanerceptom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne maligne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených etanerceptom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej etanerceptom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaníach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených etanerceptom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených etanerceptom až 48 mesiacov. K týmto závažným infekciám patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdií, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne etanerceptom, samostatne metotrexátom alebo etanerceptom v kombinácii s metotrexátom bol výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou etanerceptu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými etanerceptom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaníach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených etanerceptom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, *streptokokovú* fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaníach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Závažné a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní etanerceptu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby etanerceptom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba s Benepali môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s etanerceptom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali etanercept. Miera prispôbená expozícii bola 0,06 prípadov na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotílátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protílátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA ($\geq 1:40$) vyššie u pacientov liečených etanerceptom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protílátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených etanerceptom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených etanerceptom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protílátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie etanerceptom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti so syndrómom podobným lupusu alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopenia a aplastická anémia

Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopenie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc

V kontrolovaných klinických skúšaní s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), pričom niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou

V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu etanerceptom plus anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s etanerceptom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1 000/mm³). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy

V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída

V kontrolovaných klinických skúšaní s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou

Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaní u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptické meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdiu u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali etanercept počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1,

otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali etanercept 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaníach juvenilnej idiopatickej artritídy.

V zdrojoch získaných po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zápalového črevného ochorenia a uveitídy u pacientov s JIA liečených etanerceptom, vrátane malého počtu prípadov naznačujúcich pozitívnu odozvu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdiu u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávka limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m² s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m² podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg etanerceptu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti etanerceptu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB01

Benepali je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov so psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov so psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečných väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monoméne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu a štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Účinnosť etanerceptu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg etanerceptu alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených etanerceptom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: etanercept 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: etanercept 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre etanercept oproti placebo vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

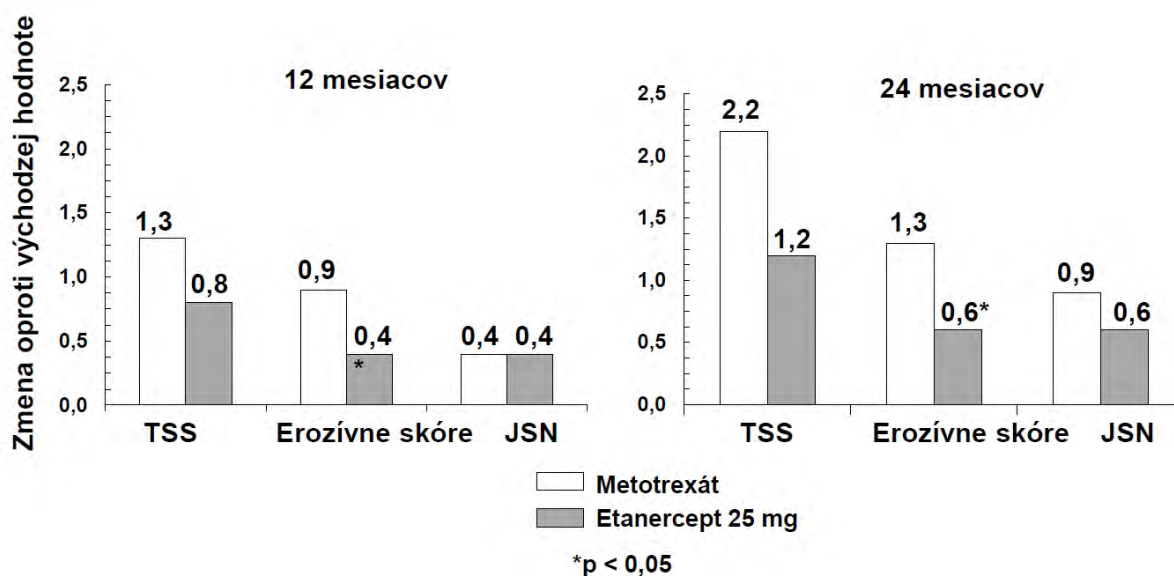
Približne 15 % osôb, ktoré dostávali etanercept dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi etanercept sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Etanercept bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených etanerceptom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby etanerceptom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby etanerceptom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí etanercept užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, rozširujúcich skúšaní sa u pacientov užívajúcich etanercept bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť etanerceptu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Etanercept sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní etanerceptu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaní a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba etanerceptom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdií sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostrosti (*Total Sharp Score*, TSS) a v jeho zložkách, v skóre erozií a v skóre zužovania medzikĺbového priestoru (*Joint Space Narrowing Score*, JSN). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka etanerceptu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Etanercept 25 mg bol významne lepší ako metotrexát v skóre erozií, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a etanerceptom neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky významné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: porovnanie etanerceptu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným etanerceptom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, priemerná dávka 20 mg) alebo kombináciou etanerceptu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (v priemere 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorením modifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených etanerceptom v kombinácii s metotrexátom boli významne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke).

Signifikantne lepšie výsledky etanerceptu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou etanerceptom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: porovnanie etanerceptu, metotrexátu a etanerceptu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod		Metotrexát (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept +Metotrexát (n = 231)
Odpovede ACR ^a	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†, Φ}
DAS	(Skóre ^b) východiskové skóre	5,5	5,7	5,5
	(Skóre ^b) po 52 týždňoch	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisia ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, Φ}
HAQ	Východiskové skóre	1,7	1,7	1,8
	52. týždeň	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdiu, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

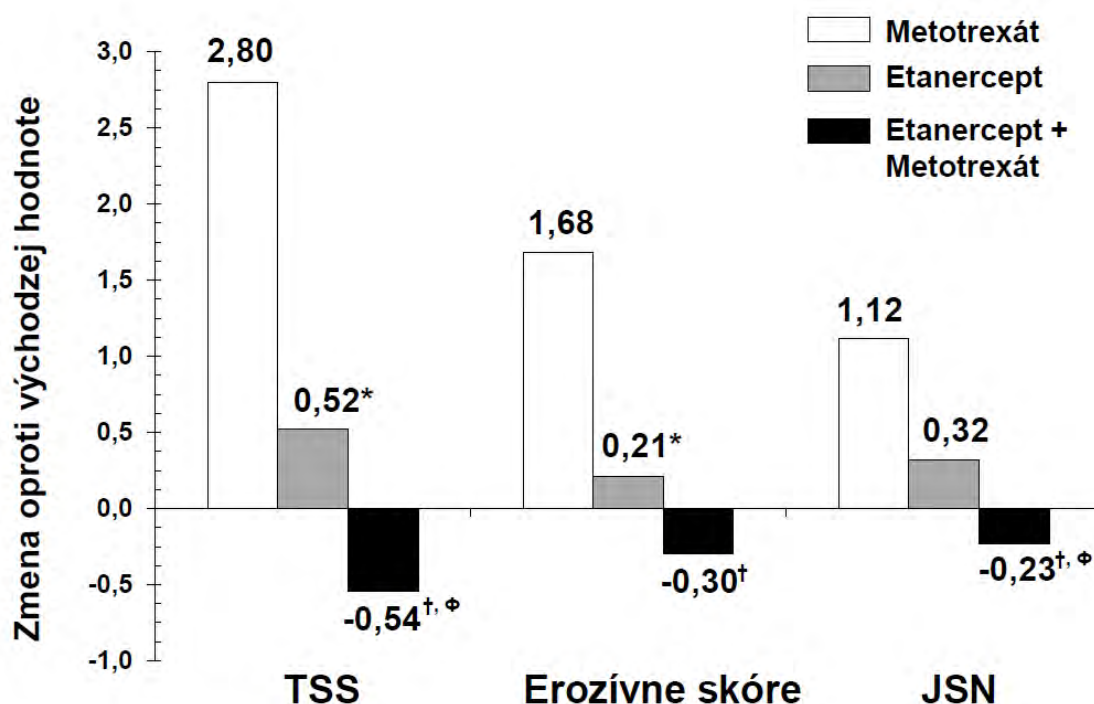
^b Hodnoty DAS sú priemery.

^c Remisia je definovaná ako DAS < 1,6.

p-hodnoty párových porovnaní: † = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti metotrexátu a Φ = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti etanerceptu.

V skupine liečenej etanerceptom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: porovnanie etanerceptu, metotrexátu a etanerceptu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: * = $p < 0,05$ pre porovnanie etanerceptu oproti metotrexátu, [†] = $p < 0,05$ pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti metotrexátu a $\Phi = p < 0,05$ pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti etanerceptu.

Signifikantne lepšie výsledky etanerceptu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou etanerceptom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie etanerceptom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena CSO $\leq 0,05$) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej etanerceptom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným etanerceptom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným etanerceptom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdiu bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg etanerceptu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdiu 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg etanerceptu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov etanerceptu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami. Jednu 50 mg/ml injekciu etanerceptu možno považovať za bioekvivalentnú dvom súčasne podávaným 25 mg/ml injekciám.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou

Účinnosť etanerceptu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali

aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) ankylóza podobná spondylitíde. Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere.

Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metotrexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg etanerceptu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou v placebom kontrolovanom skúšaní

Odpoveď psoriatickej artritídy		Percento pacientov	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Mesiac 3	15	59 ^b
	Mesiac 6	13	50 ^b
ACR 50	Mesiac 3	4	38 ^b
	Mesiac 6	4	37 ^b
ACR 70	Mesiac 3	0	11 ^b
	Mesiac 6	1	9 ^c
PsARC	Mesiac 3	31	72 ^b
	Mesiac 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept s.c. dvakrát týždenne

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

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

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali etanercept bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Etanercept bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených etanerceptom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdiu psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,5$) v 12. mesiaci vyšší v skupine etanerceptu v porovnaní so skupinou placebo (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok etanerceptu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov sa pozorovalo u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (SE) ročná zmena celkového skóre ostrosti (TSS) z východiskového stavu

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

SE = štandardná chyba

^a p = 0,0001

Liečba etanerceptom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti etanerceptu u pacientov s artropatiami podobnými ankylozujúcej spondylitíde a psoriatickej artritíde mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou

Účinnosť etanerceptu pri ankylozujúcej spondylitíde sa hodnotila v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie etanerceptu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených etanerceptom. Najväčšie z týchto skúšaní (n = 277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosťi a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívaní pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylozou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg etanerceptu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané dvakrát týždenne počas 6 mesiacov u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol $\geq 20\%$ zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe etanerceptom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po zahájení liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní

Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Percento pacientov	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
Týždeň 2	22	46 ^a
Mesiace 3	27	60 ^a
Mesiace 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Týždeň 2	7	24 ^a
Mesiace 3	13	45 ^a
Mesiace 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Týždeň 2	2	12 ^b
Mesiace 3	7	29 ^b
Mesiace 6	5	28 ^b

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

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

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi etanercept bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaníach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť etanerceptu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verzus etanercept 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1

Účinnosť etanerceptu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nespĺňali modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali etanercept v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali etanercept v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňov 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MRI.

V porovnaní s placebom viedla liečba etanerceptom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

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

*Niektorí pacienti neposkytli kompletne údaje pre každý cieľový ukazovateľ

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 a ^c: < 0,05 medzi etanerceptom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali etanercept, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MRI. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených etanerceptom (n = 95) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom (n = 105) (p < 0,001). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali etanercept, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MRI, bola pri SIJ 4,64 (n = 153) a 1,40 (n = 154) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri etanercepte preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali etanercept, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2

Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie etanerceptu a opätovnú liečbu etanerceptom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MRI nálezy (aktívny zápal pri MRI s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skriningovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu etanerceptom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definovaného ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do 40 týždňov po vysadení etanerceptu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili etanerceptom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akomkoľvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení etanerceptu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení etanerceptu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe etanerceptom.

Medián času do vzplanutia po vysadení etanerceptu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdiu 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdiu 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu etanerceptom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), $p < 0,0001$.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili etanerceptom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 - 8 týždňov).

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi

Etanercept sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň

jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť etanerceptu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách etanerceptu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho sa bezpečnosť a účinnosť etanerceptu hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II. Fázy u pacientov s aktívnou, ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg etanerceptu (n = 57) alebo placebo (n = 55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zarad'ovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skriningu minimálne 10. Etanercept sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok etanerceptu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou etanerceptom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečených skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zarad'ovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg etanerceptu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti etanercept 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg etanerceptu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze etanercept 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej etanerceptom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej etanerceptom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

Odpoveď (%)	Štúdia 2					Štúdia 3			Štúdia 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2x za týždeň	25 mg 2x za týždeň	50 mg 2x za týždeň	50 mg 2x za týždeň		25 mg 2x za týždeň	50 mg 2x za týždeň		50 mg 1x za týždeň	50 mg 1x za týždeň
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
týždeň 12	týždeň 12	týždeň 24 ^a	týždeň 12	týždeň 24 ^a	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 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 , čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ v porovnaní s placebom

^a V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať etanercept 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

^b Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali etanercept boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejme v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI \geq 150 % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi východiskovým stavom a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby etanerceptom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdiu 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka etanerceptu sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdiu 4 mala skupina liečená etanerceptom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa etanercept podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti etanerceptu

Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky vo všeobecnosti neboli neutralizujúce a sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v dávke) etanerceptu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou na 90. deň randomizovaní na tých, ktorí zostanú na liečbe etanerceptom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, vrátane počtu aktívnych kĺbov, obmedzenia hybnosti, celkového hodnotenia lekárom a pacientom/rodičom, funkčného hodnotenia a rýchlosti sedimentácie erytrocytov (*Erythrocyte Sedimentation Rate*, ESR). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe etanerceptom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p = 0,007$). Od začiatku časti 2 bol priemerný čas do vzplanutia 116 dní u pacientov užívajúcich etanercept a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na etanercepte, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní etanerceptu až do doby 10 rokov. Miery závažných nežiaducich udalostí a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie etanerceptom ($n = 103$), kombinácie etanercept plus metotrexát ($n = 294$), alebo monoterapie metotrexátom ($n = 197$) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii ($n = 127$) s jedným ramenom bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených etanerceptom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet citlivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdií bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo etanercept, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať etanercept po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať etanercept (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdií. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdií vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúcí etanercept počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, s ≥ 30 % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení etanerceptu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdií.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby etanerceptom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby etanerceptom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky etanerceptu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Účinnosť etanerceptu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3 , vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní topickou liečbou.

Pacienti dostávali etanercept 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď účinnosti (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na etanercept ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Etanercept 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý (minimálny)“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)

^a $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12. týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti etanercept 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na etanercept. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť etanerceptu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s etanerceptom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) metódou, ktorá umožňuje detekovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky etanerceptu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod krivkou (AUC) bola $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ pre etanercept 50 mg jedenkrát týždenne ($n = 21$) vs etanercept 25 mg dvakrát týždenne ($n = 16$). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdií s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetikej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli parametre AUC rovnovážneho stavu etanerceptu $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ a $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ pre etanercept 50 mg jedenkrát týždenne ($n = 154$), respektíve 25 mg dvakrát týždenne ($n = 148$).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika etanerceptu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Porucha funkcie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť poruchy funkcie pečene nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia

Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

V skúšaní použitia etanerceptu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával etanercept v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne počas doby až do 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s etanerceptom sa nepreukázala žiadna dávka limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je etanercept považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity etanerceptu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Etanercept nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2 000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenózne dávke 1 000 mg/kg. Etanercept nevyvolal dávku limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch subkutánne aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu na základe AUC než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
chlorid sodný
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku alebo pero uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí injekčnej striekačky alebo pera z chladničky počkajte približne 30 minút, aby sa umožnilo roztoku Benepali v injekčnej striekačke alebo v pere dosiahnuť izbovú teplotu. Nezhrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Benepali sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 30 °C jedenkrát počas obdobia do 31 dní; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Benepali sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 31 dní po vybratí z chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Naplnená injekčná striekačka z číreho skla (I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s gumeným krytom ihly a gumeným piestom obsahujúca 0,98 ml roztoku.

Benepali je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené injekčné striekačky a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 12 (3 balenia po 4) naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Naplnené pero obsahujúce naplnenú injekčnú striekačku Benepali. Injekčná striekačka vnútri pera je vyrobená z číreho skla I. typu s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s kalibrom 27 s gumeným krytom ihly a gumeným piestom.

Benepali je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené perá a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 12 (3 balenia po 4) naplnených pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby naplnená jednorazová injekčná striekačka Benepali dosiahla izbovú teplotu (približne 30 minút). Počas tohto obdobia dosahovania izbovej teploty sa kryt ihly nemá odstrániť. Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný alebo bledozltý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na použitie“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby jednorazové naplnené pero Benepali dosiahlo izbovú teplotu (približne 30 minút). Počas tohto obdobia dosahovania izbovej teploty sa kryt ihly nemá odstrániť. Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko má byť roztok číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný alebo bledožltý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na použitie“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14 január 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18 november 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva(biologických liečiv)

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

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred používaním etanerceptu si musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) dohodnúť s príslušnou národnou kompetentnou autoritou v každom členskom štáte obsah a formu edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Cieľom tohto edukačného programu je zníženie rizika závažných infekcií a kongestívneho zlyhávania srdca.

MAH musí v každom členskom štáte, v ktorom je etanercept na trhu, zabezpečiť, aby všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať etanercept, mali prístup alebo sa im poskytnú nasledovné edukačné materiály:

Karta pacienta

- Liečba etanerceptom môže zvyšovať riziko infekcie a kongestívneho zlyhávania srdca u dospelých
- Prejavy alebo príznaky týchto bezpečnostných problémov a informácie o tom, kedy vyhľadať zdravotníckeho pracovníka
- Kontaktné údaje lekára, ktorý predpísal etanercept

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATULEA (25 mg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Stiahnutím otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v chladničke.

Neuchovávajú v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Dátum likvidácie: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Benepali 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VIACNÁSOBNÉ BALENIA PO 8 A 24 (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Viacnásobné balenie: 8 (2 balenia po 4) naplnených injekčných striekačiek

Viacnásobné balenie: 24 (6 balenia po 4) naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/006 viacnásobné balenia s 8 naplnenými injekčnými striekačkami (2 balenia po 4)
EU/1/15/1074/007 viacnásobné balenia s 24 naplnenými injekčnými striekačkami (6 balení po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Benepali 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÉ ŠKATULE VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky
Časti viacnásobného balenia, nemožno predávať osobitne

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Stiahnutím otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Dátum likvidácie: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/006 viacnásobné balenia s 8 naplnenými injekčnými striekačkami (2 balenia po 4)

EU/1/15/1074/007 viacnásobné balenia s 24 naplnenými injekčnými striekačkami (6 balení po 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Benepali 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA (25 mg 2 NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY) BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
Nemožno predávať osobitne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Otvoriť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Benepali 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK (25 mg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Benepali 25 mg injekcia
etanercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 mg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATULEA (50 mg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Stiahnutím otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Dátum likvidácie: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VIACNASOBNÉ BALENIE 12 (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Viacnásobné balenie: 12 (3 balenia po 4) naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÉ ŠKATULE VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky
Časti viacnásobného balenia, nemožno predávať osobitne

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Stiahnutím otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Dátum likvidácie: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA (50 mg 2 NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY) BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky
Nemožno predávať osobitne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Otvoriť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK (50 mg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Benepali 50 mg injekcia
etanercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATULEA (50 mg NAPLNENÉ PERO)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát
hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené perá

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Stiahnutím otvorte

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Naplnené perá uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Dátum likvidácie: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VIACNASOBNÉ BALENIE 12 (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Viacnásobné balenie: 12 (3 balenia po 4) naplnených pier

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÉ ŠKATULE VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát
hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené perá
Časti viacnásobného balenia, nemožno predávať osobitne

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Stiahnutím otvorte

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Dátum likvidácie: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1074/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA (50 mg 2 NAPLNENÉ PERÁ) BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát
hydrogénfosforečnanu disodného, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

2 naplnené perá
Nemožno predávať osobitne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

Otvoriť

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Benepali 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK (50 mg NAPLNENÉ PERO)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
etanercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/1 ml

6. INÉ

**Karta pacienta
Benepali
etanercept**

Táto karta obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, o ktorých musíte vedieť predtým, ako dostanete Benepali, a počas liečby s Benepali. Ak nerozumiete týmto informáciám, obráťte sa na svojho lekára aby vám ich vysvetlil.

- Ukážte túto kartu každému lekárovi, ktorý bude liečiť vás alebo vaše dieťa.

Infekcie

Benepali môže zvýšiť vaše riziko infekcií, ktoré môžu byť závažné.

- Nepoužívajte Benepali ak máte nejakú infekciu. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára.
- Ak sa u vás objavia príznaky naznačujúce infekciu, ako je horúčka, pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti alebo vysilenosť, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Máte byť vyšetrený na prítomnosť tuberkulózy (TB). Obráťte sa na svojho lekára ohľadne dátumov a výsledkov vášho posledného vyšetrenia na TB ako je uvedené nižšie:

Test: _____ Test: _____
Dátum: _____ Dátum: _____
Výsledky: _____ Výsledky: _____

- Požiadajte svojho lekára aby vám zostavil zoznam iných liekov, ktoré môžu zvýšiť vaše riziko infekcie.

Kongestívne zlyhanie srdca

- Ak trpíte kongestívnym zlyhaním srdca a zdá sa vám, že vaše príznaky (napr. dýchavičnosť alebo opuch chodidiel) sa zhoršujú, alebo ak sa u vás znova vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Ďalšie informácie (prosíme vyplňte)

Meno pacienta: _____

Meno lekára: _____

Telefónne číslo lekára: _____

- Túto kartu majte pri sebe počas 2 mesiacov po poslednej dávke Benepali, pretože nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť aj po vašej poslednej dávke Benepali.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Benepali 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie, o ktorých musíte vedieť pred a počas liečby s Benepali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Benepali a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benepali
3. Ako používať Benepali
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Benepali
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie (pozri druhú stranu)

1. Čo je Benepali a na čo sa používa

Benepali obsahuje liečivo etanercept.

Benepali je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Benepali účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Benepali použiť pri:

- stredne závažnej až závažnej **reumatoidnej artritíde**,
- **psoriatickej artritíde**,
- závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy**,
- stredne závažnej až závažnej **psoriáze s plakmi**.

Vo všetkých prípadoch sa Benepali používa obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri **reumatoidnej artritíde** sa Benepali používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Benepali spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so **psoriatickou artritídou** s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Benepali zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov s **mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi** (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Benepali spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Benepali sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých.

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac.
 - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac.
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná.
- Závažná psoriáza s plakmi u pacientov vo veku od 6 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benepali

Nepoužívajte Benepali

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti **alergický na etanercept** alebo na ktorúkoľvek z **d ďalších zložiek tohto lieku** (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie Benepali a okamžite kontaktujte vášho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom **závažnej infekcie krvi** nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa **akúkoľvek infekciu**. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Benepali, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Benepali a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu s Benepali.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste prestali používať Benepali.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených s Benepali boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje prejavy a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby s Benepali. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť infekcie hepatitídou B predtým, ako vy

alebo dieťa začnete liečbu s Benepali. Liečba s Benepali môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Benepali.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu s Benepali v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek prejav alebo symptóm ako pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Benepali.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba s Benepali vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Benepali musí používať s opatnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Benepali. Pacienti so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú Benepali môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny). U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali etanercept alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako etanercept, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti. U niektorých pacientov užívajúcich Benepali sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo vyrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Benepali, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Benepali sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Benepali sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Benepali.
- **Očkovanie:** Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas liečby s Benepali. Skôr než vy alebo dieťa dostanete akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Deti a dospievajúci

Benepali nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich vážiach menej ako 62,5 kg.

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Benepali. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Benepali. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Benepali nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo vážiach menej ako 62,5 kg, alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov alebo vážiach menej ako 62,5 kg, alebo u detí s psoriázou mladších ako 6 rokov alebo vážiach menej ako 62,5 kg.

Iné lieky a Benepali

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vy alebo dieťa **nemáte používať** Benepali s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby s Benepali a počas troch týždňov po ukončení liečby.

Benepali sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Ak ste dostávali Benepali počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej sa štúdií sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali etanercept alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdií sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa. Ak počas liečby s Benepali chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Benepali počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie sú dostupné informácie o tom, či používanie Benepali ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Benepali obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 25 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Benepali

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Benepali príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Použitie u dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne podávaná ako injekcia pod kožu.

Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Benepali.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Benepali a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Benepali po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu etanerceptu. Pediatrickým pacientom vážiacim 62,5 kg alebo viac sa môže podávať dávka 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne použitím fixnej dávky formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Sú dostupné iné lieky obsahujúce etanercept s formou dávkovania vhodnou pre deti.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, je 25 mg podávaných dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac je 50 mg a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Benepali nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob a cesta podávania

Benepali sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobné pokyny na podanie Benepali sa nachádzajú v časti 7 „Pokyny na použitie“. Roztok Benepali sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Benepali používať.

Ak použijete viac Benepali, ako máte

Ak ste použili viac Benepali, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), **okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi.** Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Benepali

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Benepali

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Benepali. **Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.**

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní,
- opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel,

- pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla,
- závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliacky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia).

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Benepali, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov a infekcie krvi) ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch,
- príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť,
- príznaky **poruchy nervového systému** ako znečítlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe,
- príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, namodralá farba nechtov alebo pier,
- príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži,
- príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie,
- príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava,
- príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Ďalšie vedľajšie účinky

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Benepali v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
Infekcie (vrátane nádchy, sínusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.
- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
Alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)
Závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek; nízky počet bielych krviniek; nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliacky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné

orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)
Závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá); lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach); oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a iné infekcie vyskytujúce sa z dôvodu zníženej odolnosti voči ochoreniam); multiformný erytém (zápálená kožná vyrážka); kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži); poškodenie nervov, vrátane Guillainov-Barrého syndrómu (závažného ochorenia, ktoré môže postihnúť dýchanie a poškodiť telesné orgány).
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)
Zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky; toxická epidermálna nekrolýza (život ohrozujúce ochorenie kože).
- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov)
Karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm (zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a slabosť sprevádzaná kožnou vyrážkou); Listeria (bakteriálna infekcia); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída).

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospelých sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Benepali

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku naplnenej injekčnej striekačky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí injekčnej striekačky z chladničky **počkajte približne 30 minút, aby sa umožnilo roztoku Benepali v naplnenej injekčnej striekačke dosiahnuť izbovú teplotu.** Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Benepali môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 30 °C jedenkrát počas obdobia do 31 dní; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Benepali sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 31 dní po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Benepali vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Benepali zlikvidovať (nie viac ako 31 dní po vybratí z chladničky).

Skontrolujte roztok v injekčnej striekačke. Má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri Benepali normálny. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete že je roztok zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Benepali obsahuje

- Liečivo je etanercept. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného a voda na injekciu (pozri časť 2 „Benepali obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Benepali a obsah balenia

Benepali sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka obsahujúca číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý injekčný roztok (injekcia).

Benepali je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené injekčné striekačky, viacnásobných baleniach obsahujúcich 2 krabice, z ktorých každá obsahuje 4 naplnené injekčné striekačky a viacnásobných baleniach obsahujúcich 6 krabíc, z ktorých každá obsahuje 4 naplnené injekčné striekačky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

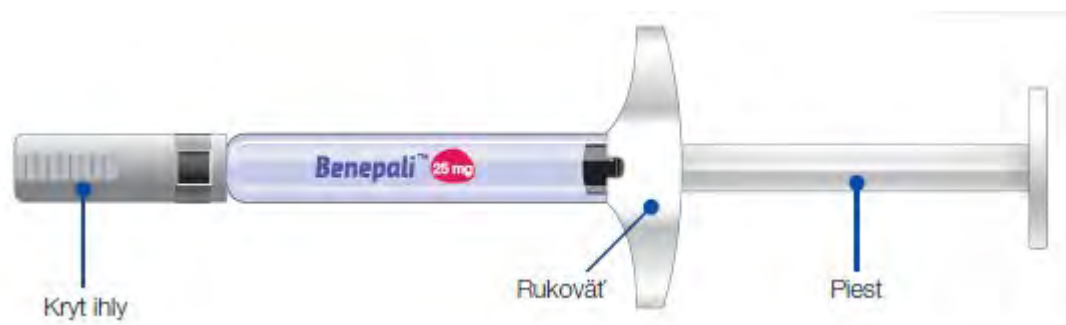
Prečítajte si pokyny na použitie predtým, ako začnete používať Benepali a zakaždým, keď dostanete novú zásobu liekov na predpis. Môžu obsahovať nové informácie.

- **Nepokúšajte** sa podať si injekciu sami predtým, ako vám predvedú spôsob podania váš lekár alebo zdravotná sestra.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka obsahuje jednu 25 mg dávku Benepali.

Vyberte si dobre osvetlenú čistú rovnú pracovnú plochu a pripravte si všetky potrebné pomôcky:

- **Novú naplnenú injekčnú striekačku Benepali**



- Naplnenou injekčnou striekačkou **netraste**.

Balenie neobsahuje:

- **1 alkoholový tampón, gázu a náplast'**



- **Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov**



A. Predtým, ako začnete

1. Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku:

Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

- **Nepoužite** naplnenú injekčnú striekačku, ktorá je po dátume expirácie.
- **Nepoužite** naplnenú injekčnú striekačku, ktorá spadla na pevný povrch. Zložky vo vnútri naplnenej injekčnej striekačky môžu byť poškodené.
- **Nepoužite** naplnenú injekčnú, ak chýba kryt ihly alebo ak je kryt ihly chybne pripevnený.

2. Skontrolujte roztok:

Prezrite si liek v naplnenej injekčnej striekačke.

Liek má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice.

- Roztok **nepoužívajte**, ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie.

3. Nechajte liek dosiahnuť izbovú teplotu:

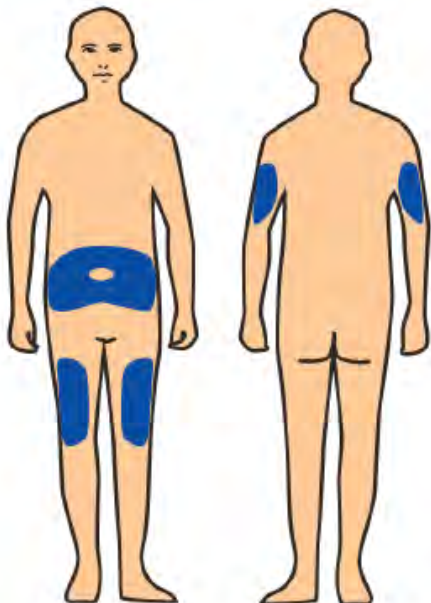
Vyberte jednu naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a nechajte ju pri izbovej teplote

po dobu najmenej 30 minút pred injekčným podaním.

Je to dôležité na uľahčenie injekčného podania lieku a kvôli pohodlnému pocitu pri jeho podávaní.

- **Neodstraňujte** kryt ihly, až kým nebudete pripravený na podanie injekcie.
- **Nezohrievajte** Benepali žiadnymi zdrojmi tepla, ako je napríklad mikrovlnná rúra alebo horúca voda.

4. Vyberte miesto podania injekcie:



Predná strana tela Zadná strana tela

Benepali naplnená injekčná striekačka je určená na podkožnú injekciu. Má sa podať do stehna, brucha alebo zadnej časti nadlaktia (pozri obrázok vľavo).

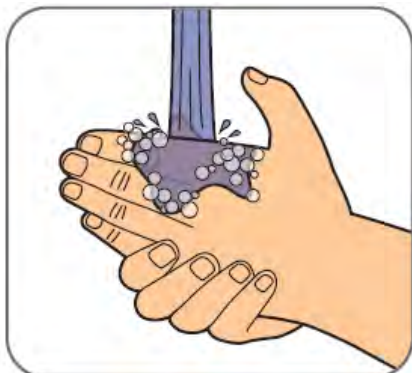
Zakaždým meňte miesto podania injekcie.

Ak si podávate injekciu do brucha, vyberte miesto vo vzdialenosti aspoň 5 cm od pupka.

- **Nepodávajte** injekciu do miesta, ktoré je začervenané, stvrdnuté, s krvnou podliatinou ani do boľavého miesta.
- **Nepodávajte** injekciu do jaziev ani strií.
- Ak máte psoriázu, **nepodávajte** si injekciu priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých miest na koži ani do lézií.

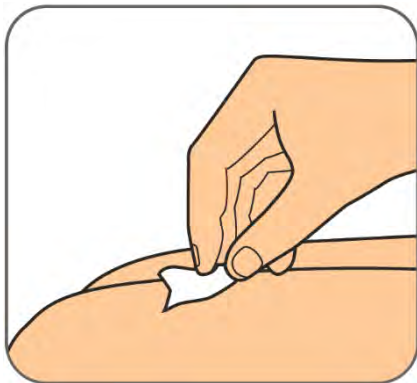
B. Postup podania injekcie

Krok 1:



Umyte si ruky mydlom a vodou.

Krok 2:

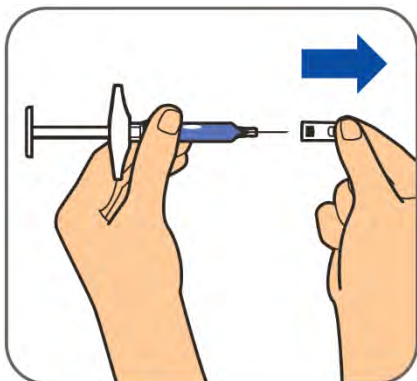


Otrite kožu v mieste podania injekcie alkoholovým tampónom.

Pozri odsek „Vyberte miesto podania injekcie“ s pokynmi, ako vybrať miesto podania injekcie.

- Tejto oblasti sa už pred podaním injekcie **nedotýkajte**.

Krok 3:

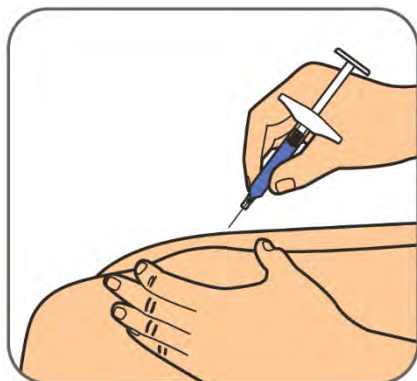


Priamo stiahnite kryt ihly a vyhod'te ho do koša alebo do nádoby na ostré predmety.

Pozri odsek „Vyberte miesto podania injekcie“ s pokynmi, ako vybrať miesto podania injekcie.

- **Neotáčajte ani neohýbajte** kryt ihly počas sťahovania, pretože to môže poškodiť ihlu.
- **Nedotýkajte** sa piestu počas odstraňovania krytu ihly.
- **Nikdy nenasadzujte kryt znovu na ihlu.**

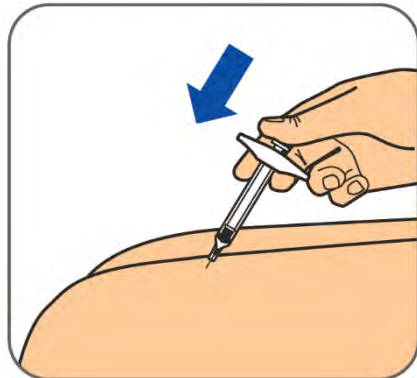
Krok 4:



Jemne zovrite kožu v oblasti očisteného miesta injekcie. Držte naplnenú injekčnú striekačku v 45-stupňovom uhle ku koži. Rýchlym pohybom ako pri hádzaní šípkou vpichnete celú ihlu do kože.

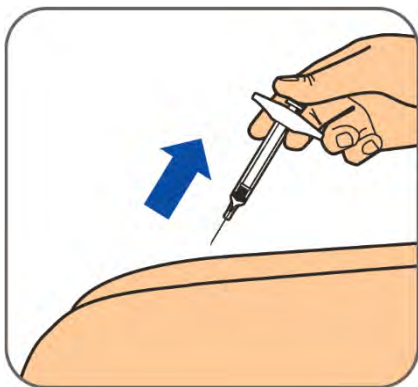
Keď je ihla úplne vsunutá do kože, môžete uvoľniť zovretú časť kože.

Krok 5:



Pomalým zatlačením piestu smerom nadol podajte injekčne všetok roztok Benepali.

Krok 6:



Keď je injekčná striekačka prázdna, vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, pod akým ste ju zapichli.

- **Nikdy** nenasadzujte kryt znovu na ihlu. Opätovné nasadenie krytu ihly môže viesť k poraneniu ihlou.

Likvidácia:



Zlikvidujte celú injekčnú striekačku vyhodením do nádoby určenej na ostré predmety.

Pokyny na správnu likvidáciu plnej nádoby na ostré predmety získate od svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov si môžete kúpiť v miestnej lekární.

- Nádoby na ostré predmety **nevyhadzujte** do domového odpadu.
- **Nerecyklujte.**
- Naplnenú injekčnú striekačku Benepali **nepoužívajte** opakovane.
- **Vždy uchovávajúte nádobu mimo dohľadu a dosahu detí.**

C. Ošetrovanie miesta podania injekcie

Ak sa vyskytne krvácanie v mieste podania injekcie, pritlačte na miesto podania injekcie kúsok gázy.

- **Netrite** miesto podania injekcie.

Ak je to potrebné, miesto podania injekcie môžete prelepiť náplastou.

Písomná informácia pre používateľa

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie, o ktorých musíte vedieť pred a počas liečby s Benepali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Benepali a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benepali
3. Ako používať Benepali
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Benepali
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie (pozri druhú stranu)

1. Čo je Benepali a na čo sa používa

Benepali obsahuje liečivo etanercept.

Benepali je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Benepali účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Benepali použiť pri:

- stredne závažnej až závažnej **reumatoidnej artritíde**,
- **psoriatickej artritíde**,
- závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy**,
- stredne závažnej až závažnej **psoriáze s plakmi**.

Vo všetkých prípadoch sa Benepali používa obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri **reumatoidnej artritíde** sa Benepali používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Benepali spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so **psoriatickou artritídou** s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Benepali zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov s **mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi** (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Benepali spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Benepali sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých.

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac.
 - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac.
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná.
- Závažná psoriáza s plakmi u pacientov vo veku od 6 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benepali

Nepoužívajte Benepali

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti **alergický na etanercept** alebo na ktorúkoľvek z **d ďalších zložiek tohto lieku** (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie Benepali a okamžite kontaktujte vášho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom **závažnej infekcie krvi** nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa **akúkoľvek infekciu**. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Benepali, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Benepali a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu s Benepali.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste prestali používať Benepali.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených s Benepali boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje prejavy a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby s Benepali. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť infekcie hepatitídou B predtým, ako vy

alebo dieťa začnete liečbu s Benepali. Liečba s Benepali môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Benepali.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu s Benepali v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek prejav alebo symptóm ako pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Benepali.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba s Benepali vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Benepali musí používať s opatnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Benepali. Pacienti so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú Benepali môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny). U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali etanercept alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako etanercept, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti. U niektorých pacientov užívajúcich Benepali sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Benepali, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Benepali sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Benepali sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Benepali.
- **Očkovanie:** Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas liečby s Benepali. Skôr než vy alebo dieťa dostanete akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Deti a dospievajúci

Benepali nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich vážiach menej ako 62,5 kg.

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Benepali. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Benepali. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Benepali nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo vážiach menej ako 62,5 kg, alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov alebo vážiach menej ako 62,5 kg, alebo u detí s psoriázou mladších ako 6 rokov alebo vážiach menej ako 62,5 kg.

Iné lieky a Benepali

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vy alebo dieťa **nemáte používať** Benepali s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby s Benepali a počas troch týždňov po ukončení liečby.

Benepali sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Ak ste dostávali Benepali počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali etanercept alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa. Ak počas liečby s Benepali chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Benepali počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie sú dostupné informácie o tom, či používanie Benepali ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Benepali obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 50 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Benepali

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Benepali príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Používanie u dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu.

Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Benepali.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Benepali a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Benepali po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu etanerceptu. Pediatrickým pacientom vážiacim 62,5 kg alebo viac sa môže podávať dávka dávka 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne použitím fixnej dávky formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Sú dostupné iné lieky obsahujúce etanercept s formou dávkovania vhodnou pre deti.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, je 25 mg podávaných dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac je 50 mg a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Benepali nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob a cesta podávania

Benepali sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobné pokyny na podanie Benepali sa nachádzajú v časti 7 „Pokyny na použitie“. Roztok Benepali sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zázpisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Benepali používať.

Ak použijete viac Benepali, ako máte

Ak ste použili viac Benepali, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), **okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi.** Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Benepali

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Benepali

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Benepali. **Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.**

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní,
- opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel,

- pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla,
- závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliacky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia).

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Benepali, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov a infekcie krvi) ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch,
- príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť,
- príznaky **poruchy nervového systému** ako znečítlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe,
- príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, namodralá farba nechtov alebo pier,
- príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži,
- príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie,
- príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava,
- príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Ďalšie vedľajšie účinky

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Benepali v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
Infekcie (vrátane nádchy, sínusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.
- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
Alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)
Závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliacky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné

orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)
Závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá); lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach); oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a iné infekcie vyskytujúce sa z dôvodu zníženej odolnosti voči ochoreniam); multiformný erytém (zápalená kožná vyrážka); kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži); poškodenie nervov, vrátane Guillainov-Barrého syndrómu (závažného ochorenia, ktoré môže postihnúť dýchanie a poškodiť telesné orgány).
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)
Zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky; toxická epidermálna nekrolýza (život ohrozujúce ochorenie kože).
- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov)
Karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm (zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a slabosť sprevádzaná kožnou vyrážkou); Listeria (bakteriálna infekcia); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída).

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospelých sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Benepali

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku naplnenej injekčnej striekačky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí injekčnej striekačky z chladničky **počkajte približne 30 minút, aby sa umožnilo roztoku Benepali v naplnenej injekčnej striekačke dosiahnuť izbovú teplotu.** Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Benepali môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 30 °C jedenkrát počas obdobia do 31 dní; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Benepali sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 31 dní po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Benepali vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Benepali zlikvidovať (nie viac ako 31 dní po vybratí z chladničky).

Skontrolujte roztok v injekčnej striekačke. Má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri Benepali normálny. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete že je roztok zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Benepali obsahuje

- Liečivo etanercept. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného a voda na injekciu (pozri časť 2 „Benepali obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Benepali a obsah balenia

Benepali sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka obsahujúca číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý injekčný roztok (injekcia).

Benepali je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené injekčné striekačky a vo viacnásobných baleniach pozostávajúcich z 3 škatúl, z ktorých každá obsahuje 4 naplnené injekčné striekačky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

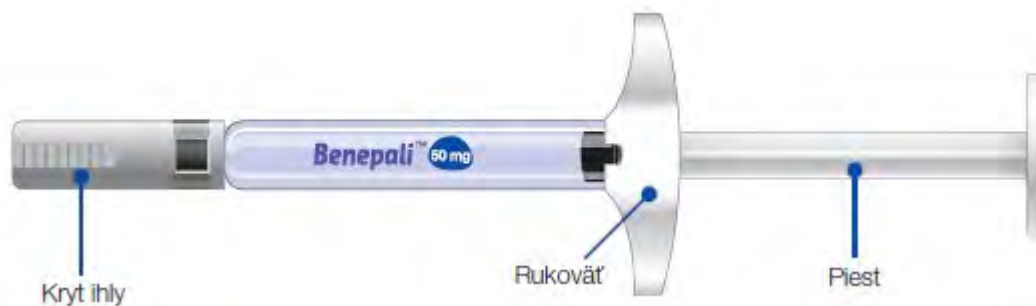
Prečítajte si pokyny na použitie predtým, ako začnete používať Benepali a zakaždým, keď dostanete novú zásobu liekov na predpis. Môžu obsahovať nové informácie.

- **Nepokúšajte** sa podať si injekciu sami predtým, ako vám predvedú spôsob podania váš lekár alebo zdravotná sestra.

Jednorazová naplnená injekčná striekačka obsahuje jednu 50 mg dávku Benepali.

Vyberte si dobre osvetlenú čistú rovnú pracovnú plochu a pripravte si všetky potrebné pomôcky:

- **Novú naplnenú injekčnú striekačku Benepali**



- Naplnenou injekčnou striekačkou **netraste**.

Balenie neobsahuje:

- **1 alkoholový tampón, gázu a náplast'**



- **Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov**



A. Predtým, ako začnete

1. Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku:

Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky.

- **Nepoužite** naplnenú injekčnú striekačku, ktorá je po dátume expirácie.
- **Nepoužite** naplnenú injekčnú striekačku, ktorá spadla na pevný povrch. Zložky vo vnútri naplnenej injekčnej striekačky môžu byť poškodené.
- **Nepoužite** naplnenú injekčnú, ak chýba kryt ihly alebo ak je kryt ihly chybné pripevnený.

2. Skontrolujte roztok:

Prezrite si liek v naplnenej injekčnej striekačke.

Liek má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice.

- Roztok **nepoužívajte**, ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie.

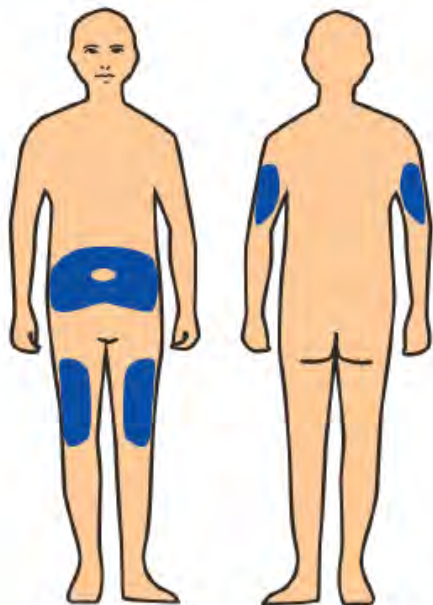
3. Nechajte liek dosiahnuť izbovú teplotu:

Vyberte jednu naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a nechajte ju pri izbovej teplote po dobu najmenej 30 minút pred injekčným podaním.

Je to dôležité na uľahčenie injekčného podania lieku a kvôli pohodlnému pocitu pri jeho podávaní.

- **Neodstraňujte** kryt ihly, až kým nebudete pripravený na podanie injekcie.
- **Nezohrievajte** Benepali žiadnymi zdrojmi tepla, ako je napríklad mikrovlnná rúra alebo horúca voda.

4. Vyberte miesto podania injekcie:



Predná strana tela Zadná strana tela

Benepali naplnená injekčná striekačka je určená na podkožnú injekciu. Má sa podať do stehna, brucha alebo zadnej časti nadlaktia (pozri obrázok vľavo).

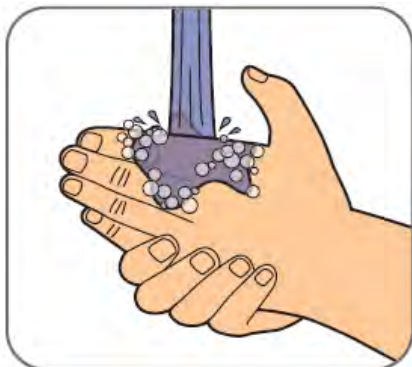
Zakaždým meňte miesto podania injekcie.

Ak si podávate injekciu do brucha, vyberte miesto vo vzdialenosti aspoň 5 cm od pupka.

- **Nepodávajte** injekciu do miesta, ktoré je začervenané, stvrdnuté, s krvnou podliatinou ani do boľavého miesta.
- **Nepodávajte** injekciu do jaziev ani strií.
- Ak máte psoriázu, **nepodávajte** si injekciu priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých miest na koži ani do lézií.

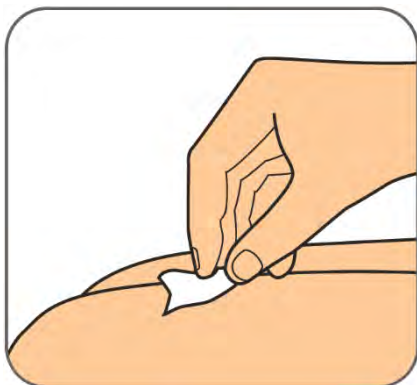
B. Postup podania injekcie

Krok 1:



Umyte si ruky mydlom a vodou.

Krok 2:

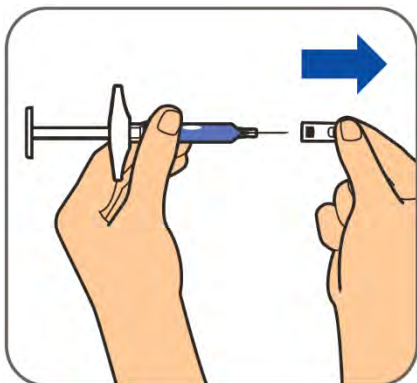


Otrite kožu v mieste podania injekcie alkoholovým tampónom.

Pozri odsek „Vyberte miesto podania injekcie“ s pokynmi, ako vybrať miesto podania injekcie.

- Tejto oblasti sa už pred podaním injekcie **nedotýkajte**.

Krok 3:

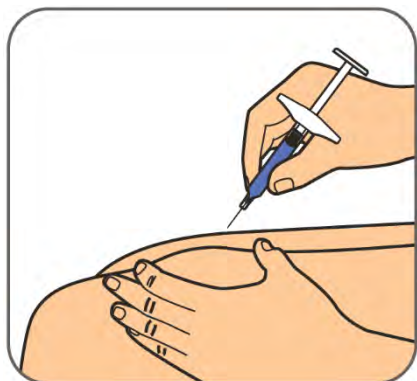


Priamo stiahnite kryt ihly a vyhod'te ho do koša alebo do nádoby na ostré predmety.

Pozri odsek „Vyberte miesto podania injekcie“ s pokynmi, ako vybrať miesto podania injekcie.

- **Neotáčajte ani neohýbajte** kryt ihly počas sťahovania, pretože to môže poškodiť ihlu.
- **Nedotýkajte** sa piestu počas odstraňovania krytu ihly.
- **Nikdy nenasadzujte kryt znovu na ihlu.**

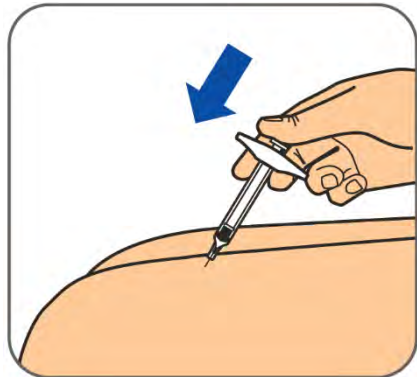
Krok 4:



Jemne zovrite kožu v oblasti očisteného miesta injekcie. Držte naplnenú injekčnú striekačku v 45-stupňovom uhle ku koži. Rýchlým pohybom ako pri hádzaní šípkou vpichnete celú ihlu do kože.

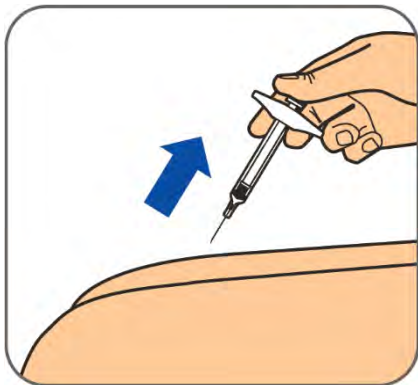
Keď je ihla úplne vsunutá do kože, môžete uvoľniť zovretú časť kože.

Krok 5:



Pomalým zatlačením piestu smerom nadol podajte injekčne všetok roztok Benepali.

Krok 6:



Keď je injekčná striekačka prázdna, vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, pod akým ste ju zapichli.

- **Nikdy** nenasadzujte kryt znovu na ihlu. Opätovné nasadenie krytu ihly môže viesť k poraneniu ihlou.

Likvidácia:



Zlikvidujte celú injekčnú striekačku vyhodnotením do nádoby určenej na ostré predmety.

Pokyny na správnu likvidáciu plnej nádoby na ostré predmety získate od svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov si môžete kúpiť v miestnej lekárni.

- Nádoby na ostré predmety **nevyhadzujte** do domového odpadu.
- **Nerecyklujte.**
- Naplnenú injekčnú striekačku Benepali **nepoužívajte** opakovane.
- **Vždy uchovávajte nádobu mimo dohľadu a dosahu detí.**

C. Ošetrovanie miesta podania injekcie

Ak sa vyskytne krvácanie v mieste podania injekcie, pritlačte na miesto podania injekcie kúsok gázy.

- **Netrite** miesto podania injekcie.

Ak je to potrebné, miesto podania injekcie môžete prelepiť náplastou.

Písomná informácia pre používateľa

Benepali 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám tiež dá kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie, o ktorých musíte vedieť pred a počas liečby s Benepali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Benepali a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benepali
3. Ako používať Benepali
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Benepali
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie (pozri druhú stranu)

1. Čo je Benepali a na čo sa používa

Benepali obsahuje liečivo etanercept.

Benepali je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Benepali účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Benepali použiť pri:

- stredne závažnej až závažnej **reumatoidnej artritíde**,
- **psoriatickej artritíde**,
- závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy**,
- stredne závažnej až závažnej **psoriáze s plakmi**.

Vo všetkých prípadoch sa Benepali používa obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri **reumatoidnej artritíde** sa Benepali používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Benepali spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so **psoriatickou artritídou** s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Benepali zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov s **mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi** (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Benepali spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Benepali sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých.

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac.
 - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac.
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná.
- Závažná psoriáza s plakmi u pacientov vo veku od 6 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Benepali

Nepoužívajte Benepali

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti **alergický na etanercept** alebo na ktorúkoľvek z **d ďalších zložiek tohto lieku** (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie Benepali a okamžite kontaktujte vášho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom **závažnej infekcie krvi** nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa **akúkoľvek infekciu**. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Benepali, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je pocit zovretia hrudníka, dýchavica – “pískanie”, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Benepali a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu s Benepali.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste prestali používať Benepali.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených s Benepali boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje prejavy a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby s Benepali. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť infekcie hepatitídou B predtým, ako vy

alebo dieťa začnete liečbu s Benepali. Liečba s Benepali môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Benepali.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu s Benepali v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek prejav alebo symptóm ako pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Benepali.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba s Benepali vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Benepali musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Benepali. Pacienti so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú Benepali môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny). U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali etanercept alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako etanercept, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti. U niektorých pacientov užívajúcich Benepali sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Benepali, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Benepali sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Benepali sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Benepali.
- **Očkovanie:** Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas liečby s Benepali. Skôr než vy alebo dieťa dostanete akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Deti a dospievajúci

Benepali nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich vážiach menej ako 62,5 kg.

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Benepali. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Benepali. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Benepali nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo vážiach menej ako 62,5 kg, alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov alebo vážiach menej ako 62,5 kg, alebo u detí s psoriázou mladších ako 6 rokov alebo vážiach menej ako 62,5 kg.

Iné lieky a Benepali

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vy alebo dieťa **nemáte používať** Benepali s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby s Benepali a počas troch týždňov po ukončení liečby.

Benepali sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Ak ste dostávali Benepali počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdií sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali etanercept alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdií sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa. Ak počas liečby s Benepali chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Benepali počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie sú dostupné informácie o tom, či používanie Benepali ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Benepali obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 50 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Benepali

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Benepali príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Použitie u dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu.

Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Benepali.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Benepali a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Benepali po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu etanerceptu. Pediatrickým pacientom vážiacim 62,5 kg alebo viac sa môže podávať dávka 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne použitím fixnej dávky formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Sú dostupné iné lieky obsahujúce etanercept s formou dávkovania vhodnou pre deti.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac, je 25 mg podávaných dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov a vážiach 62,5 kg alebo viac je 50 mg a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Benepali nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob a cesta podávania

Benepali sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobné pokyny na podanie Benepali sa nachádzajú v časti 7 „Pokyny na použitie“. Roztok Benepali sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Benepali používať.

Ak použijete viac Benepali, ako máte

Ak ste použili viac Benepali, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), **okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi.** Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Benepali

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Benepali

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Benepali. **Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.**

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní,
- opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel,

- pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla,
- závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliacky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia).

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Benepali, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov a infekcie krvi) ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch,
- príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť,
- príznaky **poruchy nervového systému** ako znečítlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe,
- príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, namodralá farba nechtov alebo pier,
- príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži,
- príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie,
- príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava,
- príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Ďalšie vedľajšie účinky

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Benepali v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
Infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.
- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
Alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)
Závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek; nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliacky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné

orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)
Závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá); lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach); oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a iné infekcie vyskytujúce sa z dôvodu zníženej odolnosti voči ochoreniam); multiformný erytém (zápálená kožná vyrážka); kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži); poškodenie nervov, vrátane Guillainov-Barrého syndrómu (závažného ochorenia, ktoré môže postihnúť dýchanie a poškodiť telesné orgány).
- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)
Zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky; toxická epidermálna nekrolýza (život ohrozujúce ochorenie kože).
- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov)
Karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm (zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a slabosť sprevádzaná kožnou vyrážkou); Listeria (bakteriálna infekcia); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída).

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospelých sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Benepali

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku naplneného pera po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí naplneného pera z chladničky **počkajte približne 30 minút, aby sa umožnilo roztoku Benepali v pere dosiahnuť izbovú teplotu**. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Benepali môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 30 °C jedenkrát počas obdobia do 31 dní; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Benepali sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 31 dní po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Benepali vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Benepali zlikvidovať (nie viac ako 31 dní po vybratí z chladničky).

Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko skontrolujte roztok v pere. Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri Benepali normálny. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete že je roztok zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte vášho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Benepali obsahuje

- Liečivo je etanercept. Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu disodného a voda na injekciu (pozri časť 2 „Benepali obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Benepali a obsah balenia

Benepali sa dodáva ako injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (injekčný roztok). Pero obsahuje číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý injekčný roztok (injekcia).

Benepali je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené perá a vo viacnásobných baleniach pozostávajúcich z 3 škatúl, z ktorých každá obsahuje 4 naplnené perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

7. Pokyny na použitie

Prečítajte si pokyny na použitie predtým, ako začnete používať Benepali a zakaždým, keď dostanete novú zásobu liekov na predpis. Môžu obsahovať nové informácie.

- **Nepokúšajte** sa podať si injekciu sami predtým, ako vám predvedú spôsob podania váš lekár alebo zdravotná sestra.

Jednorazové naplnené pero obsahuje jednu 50 mg dávku Benepali.

Vyberte si dobre osvetlenú čistú rovnú pracovnú plochu a pripravte si všetky potrebné pomôcky:

- **Nové naplnené pero Benepali**



- Naplneným perom **netraste**.

Balenie neobsahuje:

- **1 alkoholový tampón, gázu a náplast'**



- **Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov**



A. Predtým, ako začnete

1. Skontrolujte naplnené pero:

Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplneného pera.

- **Nepoužite** naplnené pero, ktoré je po dátume expirácie.
- **Nepoužite** naplnené pero, ktoré spadlo na pevný povrch. Zložky vo vnútri naplneného pera môžu byť poškodené.
- **Nepoužite** naplnené pero, ak chýba kryt ihly alebo ak je kryt ihly chybné pripevnený.

2. Skontrolujte roztok:

Prezrite si liek cez kontrolné okienko.

Liek má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice.

- **Roztok nepoužívajte, ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie.**

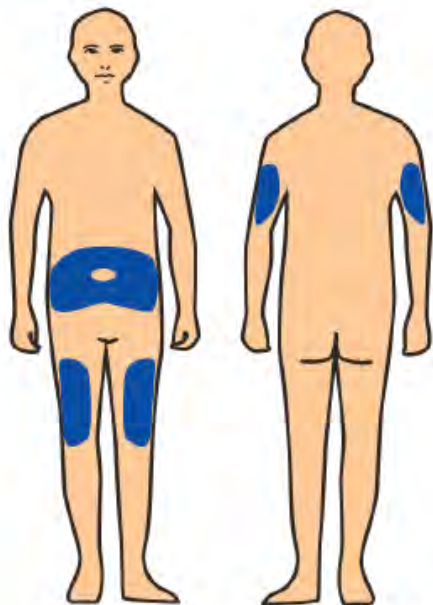
3. Nechajte liek dosiahnuť izbovú teplotu:

Vyberte jedno naplnené pero z chladničky a nechajte ho pri izbovej teplote po dobu najmenej 30 minút pred injekčným podaním.

Je to dôležité na uľahčenie injekčného podania lieku a kvôli pohodlnému pocitu pri jeho podávaní.

- **Neodstraňujte** kryt ihly, až kým nebudete pripravený na podanie injekcie.
- **Nezohrievajte** Benepali žiadnymi zdrojmi tepla, ako je napríklad mikrovlnná rúra alebo horúca voda.

4. Vyberte miesto podania injekcie:



Predná strana tela Zadná strana tela

Benepali naplnené pero je určené na podkožnú injekciu. Má sa podať do stehna, brucha alebo zadnej časti nadlaktia (pozri obrázok vľavo).

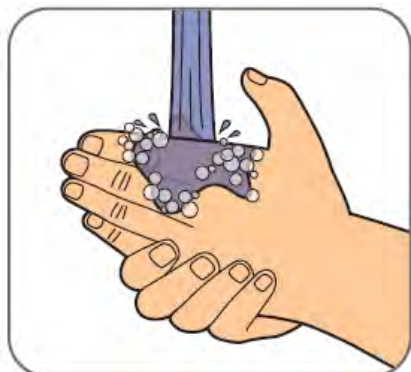
Zakaždým meňte miesto podania injekcie.

Ak si podávate injekciu do brucha, vyberte miesto vo vzdialenosti aspoň 5 cm od pupka.

- **Nepodávajte** injekciu do miesta, ktoré je začervenané, stvrdnuté, s krvnou podliatinou ani do boľavého miesta.
- **Nepodávajte** injekciu do jaziev ani strií.
- Ak máte psoriázu, **nepodávajte** si injekciu priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých miest na koži ani do lézií.

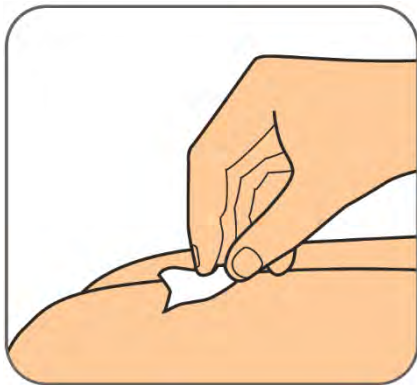
B. Postup podania injekcie

Krok 1:



Umyte si ruky mydlom a vodou.

Krok 2:

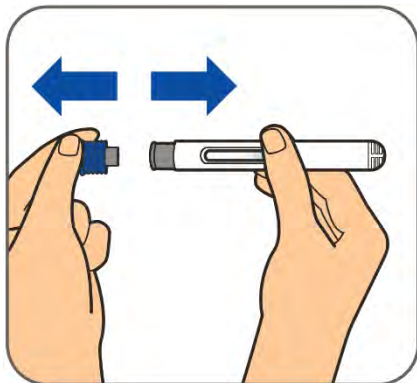


Otrite kožu v mieste podania injekcie alkoholovým tampónom.

Pozri odsek „Vyberte miesto podania injekcie“ s pokynmi, ako vybrať miesto podania injekcie.

- Tejto oblasti sa už pred podaním injekcie **nedotýkajte**.

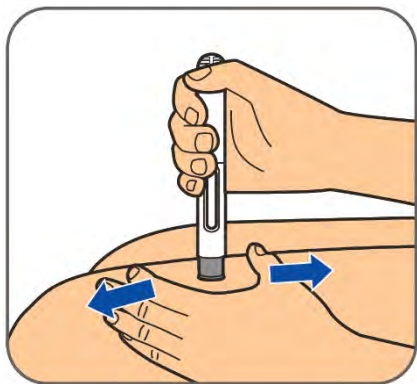
Krok 3:



Priamo stiahnite kryt ihly a vyhod'te ho do koša alebo do nádoby na ostré predmety.

- **Neotáčajte ani neohýbajte** kryt ihly počas sťahovania, pretože to môže poškodiť ihlu. Nenasadzujte kryt znovu na ihlu.
- **Nikdy nenasadzujte kryt znovu na ihlu.**

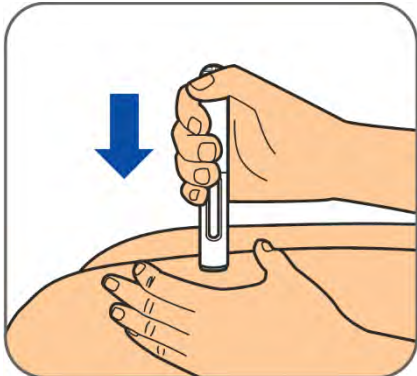
Krok 4:



Jemne natiahnite kožu v oblasti očisteného miesta podania injekcie. Nasmerujte naplnené pero približne v 90-stupňovom uhle ku koži.

- Kožu **nezovierajte**.
- Natiahnutie kože vytvorí pevný povrch.

Krok 5:



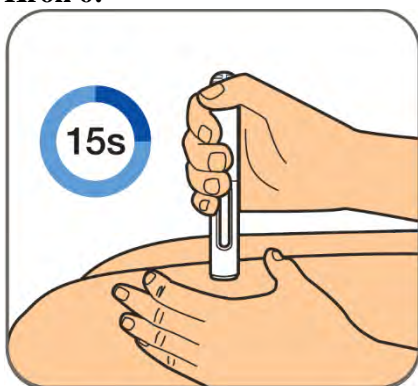
Silným stlačením naplneného pera smerom nadol do miesta podania injekcie začnite podávať injekciu.

Keď sa začne podávať injekcia, pomôcka cvakne.

Stále držte naplnené pero pevne pritlačené k miestu podania injekcie.

Pomôcka cvakne po druhý raz.

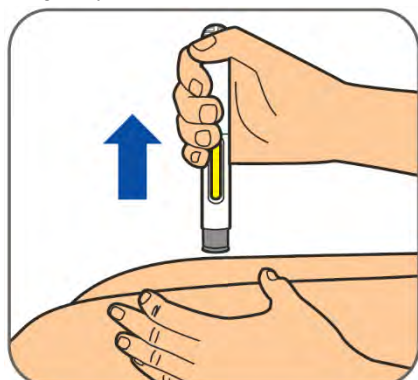
Krok 6:



Po druhom cvaknutí pomaly narátajte do 15, aby sa zaručilo podanie celej injekčnej dávky.

- **Neuvoľňujte** tlak na miesto podania injekcie pred dokončením injekcie.
- **Nehýbte** naplneným perom počas podávania injekcie.

Krok 7:



Snímte prázdne pero z kože.

Ochranný kryt úplne zakryje ihlu.

Skontrolovaním žltého piesta v okienku sa uistíte, či bola podaná celá dávka.

Likvidácia:



Zlikvidujte prázdne pero vyhodením do nádoby určenej na ostré predmety.

Pokyny na správnu likvidáciu plnej nádoby na ostré predmety získate od svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Nádoby na likvidáciu ostrých predmetov si môžete kúpiť v miestnej lekárni.

- Nádoby na ostré predmety **nevyhadzujte** do domového odpadu.
- **Nerecyklujte.**
- **Vždy uchovávajte nádobu mimo dohľadu a dosahu detí.**

C. Ošetrovanie miesta podania injekcie

Ak sa vyskytne krvácanie v mieste podania injekcie, pritlačte na miesto podania injekcie kúsok gázy.

- **Netrite** miesto podania injekcie.

Ak je to potrebné, miesto podania injekcie môžete prelepiť náplastou.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre etanercept dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku výskytu glomerulonefritídy z literatúry a spontánných hlásení v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh, vrátane niektorých prípadov úzkej časovej súvislosti a pozitívnej de-challenge, je PRAC toho názoru, že nie je možné vylúčiť príčinnú súvislosť medzi etanerceptom a glomerulonefritídou. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich etanercept sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Po preskúmaní odporúčania PRAC, Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s celkovými závermi a odôvodnením odporúčania PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre etanercept je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) etanercept je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).