

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO). Етанерцепт е димер на химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 на човешки тумор-некротизиращ фактор (TNFR2/p75) към Fc домейна на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има определено молекулярно тегло от приблизително 150 килодалтона. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

LIFMIOR в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът към модифициращи болестта антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

LIFMIOR може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

LIFMIOR е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че LIFMIOR, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен

отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

LIFMIOR не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че LIFMIOR подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с LIFMIOR трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с LIFMIOR, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

LIFMIOR се предлага в количество на активното вещество 10, 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg LIFMIOR, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчителната доза е 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакатен псориазис

Препоръчителната доза LIFMIOR е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с LIFMIOR трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с LIFMIOR, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18 – 64 години.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3 – 4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагани веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър, предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години при дози 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчителната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с LIFMIOR, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза)

веднъж седмично.

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 6 години при показание плакетен псориазис.

Начин на приложение

LIFMIOR се прилага чрез подкожна инжекция. LIFMIOR прах за разтвор трябва да се разтвори в 1 ml разтворител преди употреба (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с LIFMIOR са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с LIFMIOR не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарства и продукти, търговското име и номерът на партидата на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани (или посочени) в досието на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с LIFMIOR, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 322 часа).

При употреба на LIFMIOR се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозои). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът на пациента за съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с LIFMIOR, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на LIFMIOR трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато обмислят употребата на LIFMIOR при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с LIFMIOR всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предишни контакти с

туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с LIFMIOR. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза преди започване на лечението с LIFMIOR трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с LIFMIOR.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с LIFMIOR и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. LIFMIOR, се съобщава за реактивация на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са билканти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с LIFMIOR пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се оказват положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага LIFMIOR при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на LIFMIOR трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи LIFMIOR. LIFMIOR трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съпътстващото приложение на LIFMIOR и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропении в сравнение само с LIFMIOR. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на LIFMIOR и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на LIFMIOR. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с LIFMIOR трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително LIFMIOR, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни

пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с LIFMIOR и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с имunosупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)
В постмаркетинговия период са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс, отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията $\leq$ 18-годишна възраст), включително с LIFMIOR. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. LIFMIOR, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи LIFMIOR, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с LIFMIOR. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи LIFMIOR. В двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазис 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова

полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи LIFMIOR, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имунен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават LIFMIOR. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с LIFMIOR може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с LIFMIOR, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с летален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с LIFMIOR, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на LIFMIOR, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина, ако кръвните заболявания се потвърдят, LIFMIOR трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с LIFMIOR при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва LIFMIOR на пациенти с предшестващо или новопоявящо се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск за развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от LIFMIOR и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на LIFMIOR, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с LIFMIOR и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на LIFMIOR в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на LIFMIOR в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псoriasis.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Наз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи LIFMIOR. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечносъдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на

LIFMIOR при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с LIFMIOR.

Алкохолен хепатит

При рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза II при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с LIFMIOR или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, LIFMIOR не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с LIFMIOR, е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с LIFMIOR в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) със средна продължителност от 25 месеца, не показва, че LIFMIOR е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с LIFMIOR, отколкото в контролната група. LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на антидиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При проучвания фаза III при ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали LIFMIOR, като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с LIFMIOR (вж. по-горе „Ваксинации“).

Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ) и увеит при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Има съобщения за ВЗЧ и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с LIFMIOR, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойнослепо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се

наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения, отколкото при пациентите, лекувани с LIFMIOR (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от LIFMIOR и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя LIFMIOR, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с LIFMIOR или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато LIFMIOR се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с LIFMIOR и в рамките на три седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета, причинено от етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт ($n=370$) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти ($n=164$) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността ($n=425$) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства ($n=3\,497$), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с LIFMIOR по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза LIFMIOR на майката.

Кърмене

Има съобщения, че след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата. При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в млякото и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се спре терапията с LIFMIOR, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за LIFMIOR. TNF-антагонисти, като LIFMIOR, повлияват имунната система. Неправилната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекцията и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с LIFMIOR. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на LIFMIOR са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на LIFMIOR. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус, и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на постмаркетинговия опит.

Във системо-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекции	Инфекция (включите лно инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция) *		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнисти чна инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериа лни, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивиран е на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачеств ени, злокачествен и и неопределени (включителн о кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4) лимфопроли фератия		Меркел- клетъчен карцином (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи			Тромбоцитопе ния, анемия, лейкопения, анемия	Панцитопени я*	Апластична анемия*	Хемофагоци тна лимфохисти оцитоза (синдром на активиране на макрофагите)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/ан афилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм , саркоидоза)		Влошаване на симптомите на дерматомиоз ит
Нарушения на нервната система				Демиелинизи ращи процеси на ЦНС, предполагащ и множествена склероза или локализиращи демиелинизи ращи състояния като неврит на зрителния нерв и		

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизац ия, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизи раща полиневропат ия, демиелинизи раща полиневропат ия и мултифокалн а моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			кератит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност , застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчно ст, застойна (вж. точка 4.4)		
Респираторни , гръдни и медиастинал ни нарушения				Интерстициал на белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Хепатобилиа рни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария,	Синдром на Stevens- Johnson, кожен васкулит (включително хиперсензити вен васкулит), еритема	Токсична епидермална некролиза	

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			псориазиформе н обрив	мултиформе, лихеноидни реакции		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус- подобен синдром		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекцио ното място (включите лно кървене, посиняван е, еритем, сърбеж, болка, подуване) *	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с LIFMIOR за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с LIFMIOR в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване.

Наблюдаваните честоти и заболяемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 40 лекувани с LIFMIOR пациенти с псориазис. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с LIFMIOR пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с LIFMIOR в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с LIFMIOR при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с LIFMIOR, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на LIFMIOR не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение, като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакaten псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с LIFMIOR, или само с метотрексат, или с LIFMIOR в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от LIFMIOR с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекции между пациентите, лекувани с LIFMIOR, и тези, лекувани с плацебо за плакaten псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с LIFMIOR пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориазисен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с LIFMIOR се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъбички. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с LIFMIOR може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с LIFMIOR, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително herpes zoster), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили LIFMIOR. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили

опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с LIFMIOR (11%), отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела, е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът на пациенти, лекувани с LIFMIOR, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с LIFMIOR върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти, положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с летален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с LIFMIOR плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с LIFMIOR самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1\,000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения, един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип 1 и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават LIFMIOR за период от 3 месеца от проучването (част 1 – открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с LIFMIOR при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца LIFMIOR в сравнение с 349-те възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Има съобщения за възпалително заболяване на червата и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR, от постмаркетингови източници, включително и много малък брой случаи, показващи положителна реакция при повторно прилагане (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Съобщаване на подозираните нежелани реакции

Съобщаването на подозираните нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в

Приложение V.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за 3 седмици, без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за LIFMIOR.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалния и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc региона на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медиират от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg LIFMIOR или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с LIFMIOR, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: LIFMIOR 62% и 59%, плацебо 23% и

11% съответно на 3-я и 6-я месец: ACR 50: LIFMIOR 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-тия и 6-ия месец; $p < 0,01$ LIFMIOR спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

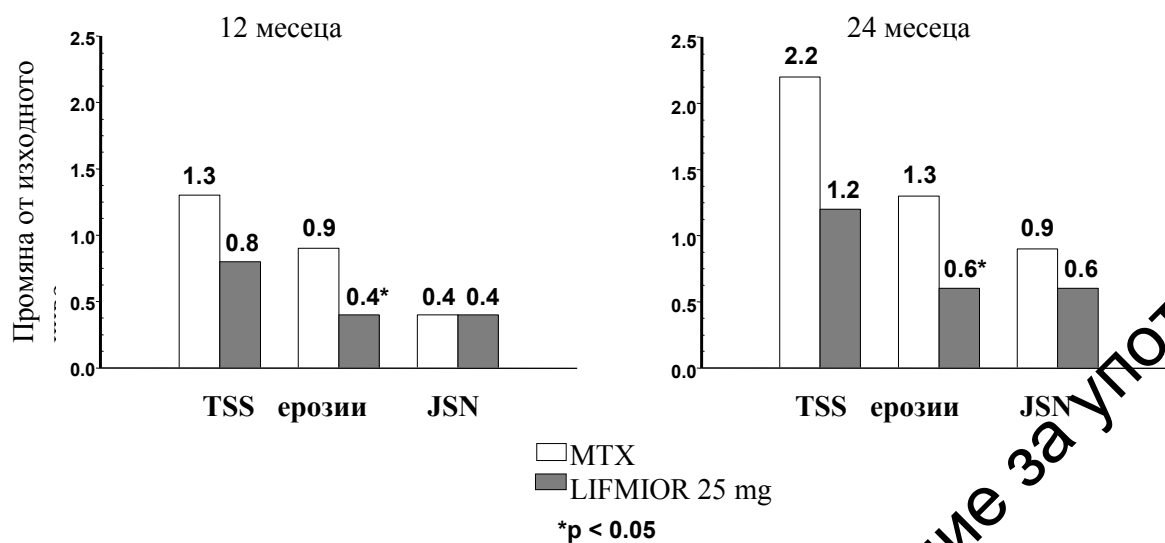
Приблизително 15% от лицата, които получават LIFMIOR, достигат ACR 70 отговор на 3-тия и 6-ия месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи LIFMIOR, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-тия месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. LIFMIOR е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR, като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с контролите на 3-ия и 6-я месец.

След спиране на LIFMIOR симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с LIFMIOR след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават LIFMIOR без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали LIFMIOR без прекъсване.

Ефикасността на LIFMIOR е сравнена с метотрексат при едно-рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози 10 mg или 25 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Качествено подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с LIFMIOR 25 mg е подобно на наблюдаваното при предлагашите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с LIFMIOR 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-рата година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Дозата от 10 mg LIFMIOR има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане, отколкото дозата от 25 mg. LIFMIOR 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и LIFMIOR 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от LIFMIOR и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на LIFMIOR в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоросте DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-ра седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-ия месец: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + метотрексат (n = 231)
ACR отговори^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			
Изходен скор ^б	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^б	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^в	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

а: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за не-респондери.

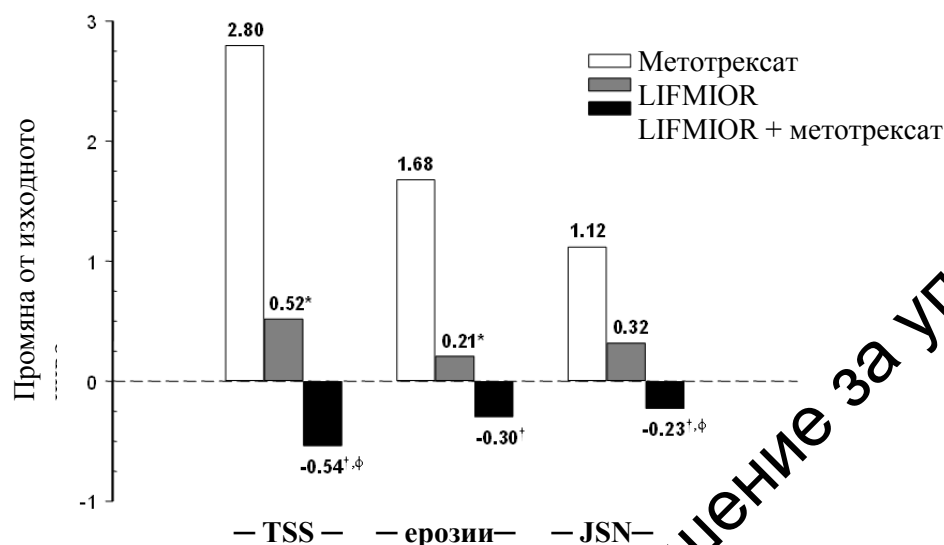
б: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

в: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6.

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR.

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значитимо по-малка в групата на LIFMIOR, отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значитимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-ия месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR спрямо метотрексат, [†] = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат, и ^φ = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR.

Значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с LIFMIOR в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат, имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-тия месец е по-висок в групата на LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на LIFMIOR и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между LIFMIOR самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg LIFMIOR (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg LIFMIOR веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg LIFMIOR два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с LIFMIOR са сравними на 8-ата седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-ата седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18- и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени

стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориаатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от LIFMIOR (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойнослепото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене 2 години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориаатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориаатичен артрит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
Отговор с псориаатичен артрит		
ACR 20		
Месец 3	15	59 ^b
Месец 6	13	50 ^b
ACR 50		
Месец 3	4	38 ^b
Месец 6	4	37 ^b
ACR 70		
Месец 3	0	11 ^b
Месец 6	1	9 ^c
PsARC		
Месец 3	31	72 ^b
Месец 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. два пъти седмично

b: p < 0,001, LIFMIOR спрямо плацебо

c: p < 0,01, LIFMIOR спрямо плацебо

Сред пациентите с псориаатичен артрит, които получават LIFMIOR, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. LIFMIOR е значимо по-добър от плацебoto по всички мерки за активност на заболяването (p < 0,001), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориаатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориаатичен артрит, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с плацебо (p < 0,001).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориаатичен артрит.

Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-ия месец е по-висок в групата на LIFMIOR в сравнение с групата на плацебо (респективно 73%

спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на LIFMIOR върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. $p = 0,0001$.

Лечението с LIFMIOR води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на LIFMIOR при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на псориатични артропатии от инвалидизиращ артрит поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит при използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на LIFMIOR при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg LIFMIOR два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с LIFMIOR. Най-голямото от тези проучвания ($n = 277$) набира пациенти, които са между 18- и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметъра: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МВАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg LIFMIOR (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с LIFMIOR води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозираш спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
Отговор на анкилозиращия спондилит	Плацебо N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR спрямо плацебо		
b: p = 0,002, LIFMIOR спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозираш спондилит, които получават LIFMIOR, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозираш спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg LIFMIOR (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозираш спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Ефикасността на LIFMIOR при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана „intent-to-treat“ (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за AS. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат LIFMIOR 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрене по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат LIFMIOR 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с LIFMIOR води до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при ps-AxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N = 106 до 109*	LIFMIOR N = 103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартритита (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

a: $p < 0,001$, б: $< 0,01$ и в: $< 0,05$ съответно между LIFMIOR и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи LIFMIOR, има статистически значимо подобрение на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартритита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с LIFMIOR ($n = 95$) спрямо 0,8 за приемалите плацебо ($n = 105$) пациенти ($p < 0,001$). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с LIFMIOR, е било 4,64 за сакроилиачната става ($n = 153$) и 1,40 за гръбначния стълб ($n = 154$).

LIFMIOR демонстрира статистически значимо по-голямо подобрение на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при посочените оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по EQ-VAS.

Клиничните отговори сред пациентите с ps-AxSpa, приемали LIFMIOR, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобрението в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена през рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

LIFMIOR се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1.

Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на LIFMIOR спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания, директно сравняващи LIFMIOR с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрение на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е проучване фаза 2 при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg LIFMIOR (n = 57) или плацебо (n = 55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. LIFMIOR се прилага в дози 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози LIFMIOR. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-тата седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg LIFMIOR или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg LIFMIOR два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg LIFMIOR или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg LIFMIOR веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с LIFMIOR значително по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-ата седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-тата седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с LIFMIOR, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2					Проучване 3			Проучване 4		
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----LIFMIOR-----				Плацебо n = 193 сед. 12	----LIFMIOR----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----LIFMIOR----	
		25 mg ДПС n = 160 сед. 12	25 mg ДПС n = 162 сед. 24a	50 mg ДПС n = 164 сед. 12	50 mg ДПС n = 164 сед. 24a		25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12		50 mg BC n = 96 сед. 12	50 mg BC n = 90 сед. 24a
PASI 50	14*	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75		34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-тата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава LIFMIOR 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-тата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакaten псориазис, които получават LIFMIOR, значими отговори в сравнение с плацебо са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-тата седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-тата седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с LIFMIOR при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата LIFMIOR на 12-ата седмица до 250 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-ата седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с LIFMIOR по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 4-тата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които LIFMIOR се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на предпочката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу LIFMIOR

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават $0,4 \text{ mg/kg}$ (максимум 25 mg на доза) LIFMIOR подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90-ия ден са рандомизирани да останат на LIFMIOR или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (ESR). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на LIFMIOR, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p = 0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават LIFMIOR, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90-ия ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на LIFMIOR, продължават да се подобряват от 3-тият месец до 7-ия месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване) продължават да получават LIFMIOR в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с LIFMIOR ($n = 103$), LIFMIOR плюс метотрексат ($n = 294$) или монотерапията с метотрексат ($n = 197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно ($3,8$ спрямо 2%), а инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт, са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо 60 пациенти с разширен олигоартрит (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с LIFMIOR с доза от $0,8 \text{ mg/kg}$ (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки, като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с LIFMIOR при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с LIFMIOR. В допълнение, не са извършвани проучвания за

оценка на ефектите на прекратяване или намаляване на препоръчителната доза LIFMIOR след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на LIFMIOR, имат положителен отговор за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото рандомизирани на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	LIFMIOR 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „чисто“ или „минимално“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на LIFMIOR. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на 2 години след 48-ата седмица, дискутирана по-горе.

Дългосрочният опит с LIFMIOR обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода „Ензимно-свързан имуносорбентен тест“ (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза 25 mg LIFMIOR средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC

297 mg/h/l спрямо 316 mg/h/l, съответно за 50 mg LIFMIOR веднъж седмично (n = 21), спрямо 25 mg LIFMIOR два пъти седмично (n = 16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ за 50 mg LIFMIOR веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очисти бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 30 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Осветлява фармакокинетиката на LIFMIOR при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на изотопно маркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с LIFMIOR на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg LIFMIOR/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10 – 17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 µg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с LIFMIOR не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че LIFMIOR не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С LIFMIOR не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

LIFMIOR не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2 000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1 000 mg/kg. LIFMIOR не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Супомолгус* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до разумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчителната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Манитол (E421)

Захароза

Трометамол

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Срок на годност

4 години

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 6 часа при температура до 25°C след разтваряне. От микробиологична гледна точка разтвореният лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 6 часа при температура до 25°C, освен ако разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

LIFMIOR може да се съхранява при максимална температура не повече от 25 °C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло (4 ml, стъкло тип I) с гумени запушалки, алуминиеви обклатки и отчупващи се пластмасови капачета. LIFMIOR се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи вода за инжекции. Спринцовките са от стъкло тип I. Картоните опаковки съдържат 4, 8 или 24 флакона LIFMIOR с 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 4, 8 или 24 игли, 4, 8 или 24 адаптера за флакон и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди употреба LIFMIOR се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. LIFMIOR не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледожълт или блеодокафяв, без буцици, люспички или частици. Във флакона може да остане известно количество бяла пяна – това е нормално. LIFMIOR не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. В такъв случай започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с LIFMIOR са дадени в листовката, точка 7, „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА LIFMIOR“.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/002
EU/1/16/1165/003
EU/1/16/1165/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
LIFMIOR 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, p75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO). Етанерцепт е димер на химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домейн на рецептор-2 на човешки тумор-некротизиращ фактор (TNFR2/p75) към Fc домейна на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има определено молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

LIFMIOR в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът към модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

LIFMIOR може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

LIFMIOR е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че LIFMIOR, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

LIFMIOR не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че LIFMIOR подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакетен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакетен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакетен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакетен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с LIFMIOR трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакетен псориазис или плакетен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с LIFMIOR, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

LIFMIOR се предлага в количество на активното вещество 10, 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg LIFMIOR, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчителната доза е 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакетен псориазис

Препоръчителната доза LIFMIOR е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с LIFMIOR трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спира при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с LIFMIOR, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18 – 64 години.

Педиатрична популация

Дозата на LIFMIOR на база телесно тегло на педиатрични пациенти. Пациенти с тегло под 62,5 kg трябва да бъдат прецизно дозирани на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане за конкретно указание). Пациенти с тегло 62,5 kg или повече могат да бъдат дозирани като се използва предварително напълнена спринцовка с фиксирана доза или предварително напълнена писалка.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3–4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър,

предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години при дози 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчителната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с LIFMIOR, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

LIFMIOR се прилага чрез подкожна инжекция (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 4.3, „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с LIFMIOR не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и номерът на партидата на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани (или посочени) в досието на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с LIFMIOR, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на LIFMIOR се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът на пациента за съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с LIFMIOR, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на LIFMIOR трябва да се спре, ако пациентът развие

сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато обмислят употребата на LIFMIOR при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с LIFMIOR всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предишни контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомяна се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с LIFMIOR. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза преди започване на лечението с LIFMIOR трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с LIFMIOR.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с LIFMIOR и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. LIFMIOR, се съобщава за реактивация на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с LIFMIOR пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага LIFMIOR при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на LIFMIOR трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи LIFMIOR. LIFMIOR трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съпътстващото приложение на LIFMIOR и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с LIFMIOR. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на LIFMIOR и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Покритието на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа латекс (сух естествен каучук), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато с него работят или когато LIFMIOR се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на LIFMIOR. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с LIFMIOR трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително LIFMIOR, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF-инхибира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с LIFMIOR и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс, отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Наз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията $\leq$ 18-годишна възраст), включително с LIFMIOR. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват

различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. LIFMIOR, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи LIFMIOR, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с LIFMIOR. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи LIFMIOR. В двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи LIFMIOR, са в състояние да изградят ефективна B-клетъчен имуен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите са по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават LIFMIOR. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с LIFMIOR може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с LIFMIOR, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с летален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с LIFMIOR, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родителите/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на LIFMIOR, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, LIFMIOR трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с LIFMIOR при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва LIFMIOR на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от LIFMIOR и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на LIFMIOR, когато се прилага в

комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с LIFMIOR и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на LIFMIOR в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на LIFMIOR в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи LIFMIOR. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на LIFMIOR при лечението на ЗСН, са приключили преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с LIFMIOR.

Алкохолен хепатит

При рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза II при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с LIFMIOR или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, LIFMIOR не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с LIFMIOR, е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с LIFMIOR в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикостероиди) със средна продължителност от 25 месеца, не показва, че LIFMIOR е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове нежелателни събития е значително по-висока при пациентите, лекувани с LIFMIOR, отколкото в контролната група. LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на антидиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При проучвания фаза III при ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали LIFMIOR, като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с LIFMIOR (вж. по-горе „Ваксинации“).

Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ) и увеит при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Има съобщения за ВЗЧ и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с LIFMIOR, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойнослепо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения, отколкото при пациентите, лекувани с LIFMIOR (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от LIFMIOR и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя LIFMIOR, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижаване на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с LIFMIOR или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато LIFMIOR се прилага с глюкокортикостероиди, салпицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с LIFMIOR и в рамките на три седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета, причинено от етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо

бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачетата. Кърмачетата на чиито майки са лекувани с LIFMIOR по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза LIFMIOR на майката.

Кърмене

Има съобщения, че след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата. При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в млякото и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се спре терапията с LIFMIOR, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пер- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщения на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за LIFMIOR. TNF-антагонисти, като LIFMIOR, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с LIFMIOR. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на LIFMIOR са съобщавани също различни случаи на малигнни заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на LIFMIOR. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус, и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на постмаркетинговия опит.

Във системо-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивиране на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи			Тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения*	Апластична анемия*	Хемофагоцитна лимфохистiocитоза (синдром на активирани макрофагите)*

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/ан афилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм , саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомиоз ит
Нарушения на нервната система				Демиелинизи ращи процеси на ЦНС, предполагащ и множествена склероза или локализирани демиелинизи ращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизац ия, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизи раща полиневропат ия, демиелинизи раща полиневропат ия и мултифокалн а моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност , застойна (вж.	Новопоявила се сърдечна недостатъчно ст, застойна		

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			точка 4.4)	(вж. точка 4.4)		
Респираторни , гръдни и медиастинал ни нарушения				Интерстициал на белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Хепатобилиа рни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Аутоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазiforme обрив	Синдром на Stevens- Johnson кожен васкулит (включително хиперсензити вен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермална некролиза	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус- подобен синдром		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекцио ното място (включите лно кървене, посиняван е, еритем, сърбеж, болка, подуване) *	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с LIFMIOR за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с LIFMIOR в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболяемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с LIFMIOR пациенти с псориатичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с LIFMIOR пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакaten псориазис, лекувани с LIFMIOR в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с LIFMIOR при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с LIFMIOR, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на LIFMIOR не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение, като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременно поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакaten псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирен), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с LIFMIOR, или само с метотрексат, или с LIFMIOR в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от LIFMIOR с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с LIFMIOR, и тези, лекувани с плацебо за плакaten псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с

продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с LIFMIOR пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориатичен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с LIFMIOR се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъбички. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с LIFMIOR може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с LIFMIOR, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително herpes zoster) и бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили LIFMIOR. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с LIFMIOR (11%), отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела, е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с LIFMIOR, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с LIFMIOR върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти, положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсии.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота

„нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с летален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с LIFMIOR плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с LIFMIOR самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1\,000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения, един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават LIFMIOR за период от 3 месеца от проучването (част 1 – открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с LIFMIOR при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца LIFMIOR, в сравнение с 349-те възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Има съобщения за възпалително заболяване на червата и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR, от постмаркетингови източници, включително и много малък брой случаи,

показващи положителна реакция при повторно прилагане (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал 62 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за 3 седмици, без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за LIFMIOR.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF-α), АТС код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е стимулиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и синовиалните плаки на пациенти с псориазис и в серума и синовиалната течност на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в синовиалните лезии в сравнение с нивата в незапазената кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc региона на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медиатират от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медиаторите от TNF клетъчни отговори, като

прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg LIFMIOR или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с LIFMIOR, на 3-ия и 6-ия месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: LIFMIOR 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-ия и 6-ия месец; ACR 50: LIFMIOR 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-ия и 6-ия месец; $p < 0,01$ LIFMIOR спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

Приблизително 15% от лицата, които получават LIFMIOR, достигат ACR 70 отговор на 3-ия и 6-ия месец към по-малко от 5% от лицата в рамките на плацебо. Измежду пациентите, получаващи LIFMIOR, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-тия месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. LIFMIOR е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR, като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артритата здравословно състояние, се прилага на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с контролите на 3-ия и 6-ия месец.

След спиране на LIFMIOR симптомите на артритата обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с LIFMIOR след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават LIFMIOR без прекъсване на терапията. Продължителни години отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали LIFMIOR без прекъсване.

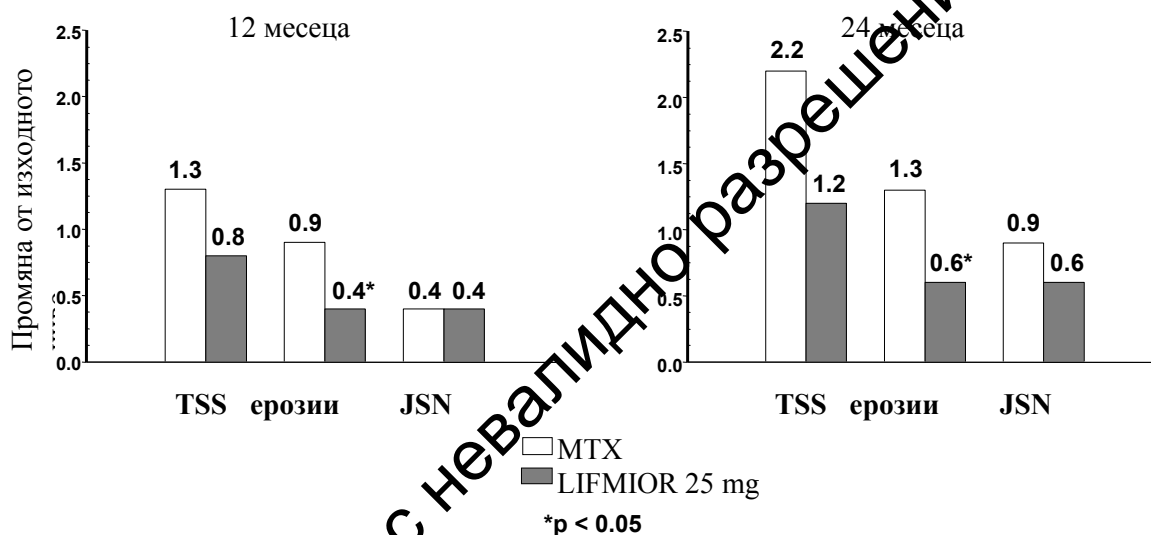
Ефикасността на LIFMIOR е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози 10 mg или 25 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с LIFMIOR 25 mg е подобно на наблюдаваното при

предходжащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с LIFMIOR 25 mg води до значително подобрение на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-рата година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN).

Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Дозата от 10 mg LIFMIOR има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане, отколкото дозата от 25 mg. LIFMIOR 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скорите за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и LIFMIOR 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от LIFMIOR и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на LIFMIOR в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скорите DAS и HAQ както на 24-та седмица и на 52-ра седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-ия месец: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + метотрексат (n = 231)
ACR отговори^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			
Изходен скор ^б	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^б	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^в	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

а: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се присметат за не-респондери.

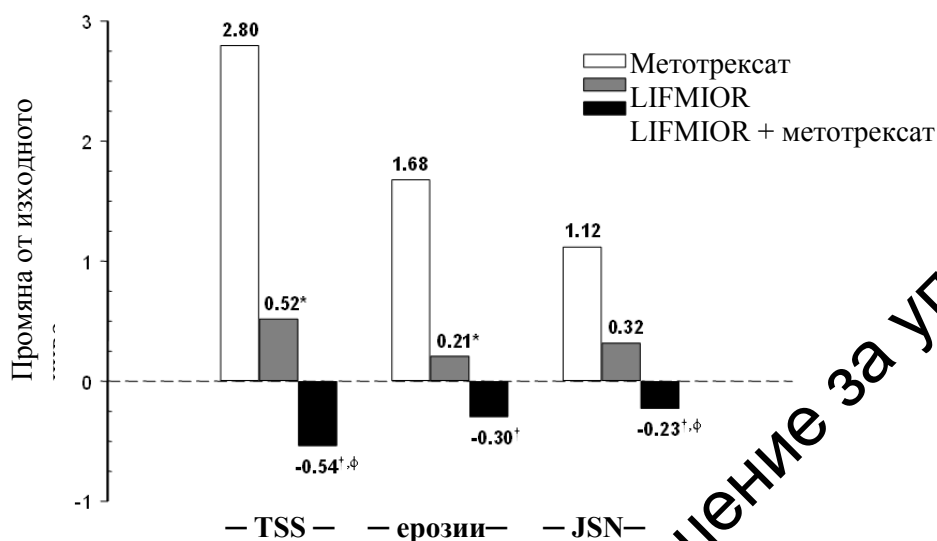
б: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

в: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6.

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR.

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значително по-малка в групата на LIFMIOR, отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-ия месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR спрямо метотрексат, [†] = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат, и ^φ = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR.

Значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с LIFMIOR в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат, имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-тия месец е по-висок в групата на LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на LIFMIOR и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между LIFMIOR самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg LIFMIOR (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg LIFMIOR веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg LIFMIOR два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с LIFMIOR са сравними на 8-ата седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-ата седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми. Еднократна инжекция от 50 mg/ml LIFMIOR се оказва биоеквивалентна на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18- и

70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от LIFMIOR (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойнослепото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене 2 години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит при едно-плацебо-контролирано проучване		
	Плацебо n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
Отговор с псориатичен артрит		
ACR 20		
Месец 3	15 ^b	59 ^b
Месец 6	13 ^b	50 ^b
ACR 50		
Месец 3	4	38 ^b
Месец 6	4	37 ^b
ACR 70		
Месец 3	0	11 ^b
Месец 6	1	9 ^c
PsARC		
Месец 3	31	72 ^b
Месец 6	23	70 ^b

^a 25 mg LIFMIOR s.c. два пъти седмично

^b: $p < 0,001$, LIFMIOR спрямо плацебо

^c: $p < 0,01$, LIFMIOR спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават LIFMIOR, клиничните отговори са явили по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. LIFMIOR е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-

ия месец е по-висок в групата на LIFMIOR в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на LIFMIOR върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. $p = 0,0001$.

Лечението с LIFMIOR води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на LIFMIOR при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на псориатични артропатии от инвалидизиращ артрит поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит през използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на LIFMIOR при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg LIFMIOR два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с LIFMIOR. Най-голямото от тези проучвания ($n = 277$) набира пациенти, които са между 18- и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметъра: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg LIFMIOR (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 133 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с LIFMIOR води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозираш спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
Отговор на анкилозиращия спондилит	Плацебо N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR спрямо плацебо		
b: p = 0,002, LIFMIOR спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозираш спондилит, които получават LIFMIOR, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозираш спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg LIFMIOR (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозираш спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Ефикасността на LIFMIOR при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана „intent-to-treat“ (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за AS. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат LIFMIOR 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрене по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат LIFMIOR 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с LIFMIOR води до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при ps-AxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N = 106 до 109*	LIFMIOR N = 103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартритита (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

a: $p < 0,001$, б: $< 0,01$ и в: $< 0,05$ съответно между LIFMIOR и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи LIFMIOR, има статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартритита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с LIFMIOR ($n = 95$) спрямо 0,8 за приемалите плацебо ($n = 105$) пациенти ($p < 0,001$). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с LIFMIOR, е било 4,64 за сакроилиачната става ($n = 153$) и 1,40 за гръбначния стълб ($n = 154$).

LIFMIOR демонстрира статистически значимо по-голямо подобрене на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при посочените оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по EQ-VAS.

Клиничните отговори сред пациентите с ps-AxSpa, приемали LIFMIOR, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобренето в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена през рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

LIFMIOR се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1.

Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на LIFMIOR спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания, директно сравняващи LIFMIOR с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е проучване фаза 2 при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg LIFMIOR (n = 57) или плацебо (n = 55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. LIFMIOR се прилага в дози 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози LIFMIOR. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-тата седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg LIFMIOR или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg LIFMIOR два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg LIFMIOR или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg LIFMIOR веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с LIFMIOR значително по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-ата седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-тата седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с LIFMIOR, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2					Проучване 3			Проучване 4		
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----LIFMIOR-----				Плацебо n = 193 сед. 12	----LIFMIOR----		Плацебо n = 46 сед. 12	----LIFMIOR----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		ДПС	ДПС	ДПС	ДПС		ДПС	ДПС		BC	BC
		n = 162 сед. 12	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 12		n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24a
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
DSG, или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-тата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава LIFMIOR 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-тата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават LIFMIOR, значими отговори в сравнение с плацебо са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-тата седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-тата седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с LIFMIOR при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата LIFMIOR на 12-ата седмица до 200 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-ата седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с LIFMIOR по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-тата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които LIFMIOR се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу LIFMIOR

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при едно проучване от две части при

69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават $0,4 \text{ mg/kg}$ (максимум 25 mg на доза) LIFMIOR подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90-ия ден са рандомизирани да останат на LIFMIOR или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрение в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрение на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на LIFMIOR, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p = 0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават LIFMIOR, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Няколко от пациентите, които показват клиничен отговор на 90-ия ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на LIFMIOR, продължават да се подобряват от 3-тия месец до 7-ия месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване) продължават да получават LIFMIOR в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с LIFMIOR ($n = 103$), LIFMIOR плюс метотрексат ($n = 294$) или монотерапията с метотрексат ($n = 197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%), а инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт, са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо 60 пациенти с разширен олигоартрит (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с LIFMIOR с доза от $0,8 \text{ mg/kg}$ (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрение във вторичните крайни точки, като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с LIFMIOR при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с LIFMIOR. В допълнение, не са извършвани проучвания за оценка на ефектите на прекратяване или намаляване на препоръчителната доза LIFMIOR след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на LIFMIOR, имат положителен отговор за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	LIFMIOR 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „чисто“ или „минимално“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойнослепо лечение всички пациенти получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на LIFMIOR. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на 2 години след 48-ата седмица, дискутирана по-горе.

Дългосрочният опит с LIFMIOR обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода „Ензимно-свързан имуносорбентен тест“ (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза 25 mg LIFMIOR средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с PA са C_{max} 2,4 mg/l спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/l спрямо 316 mgh/l, съответно за 50 mg LIFMIOR веднъж седмично ($n = 21$), спрямо 25 mg LIFMIOR два пъти седмично ($n = 16$). При едно открито кръстосано проучване с

единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ за 50 mg LIFMIOR веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очисти бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на LIFMIOR при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на изотопно маркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 60 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с LIFMIOR на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg LIFMIOR/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакaten псориазис

На пациенти с плакaten псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 µ/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакaten псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакaten псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с LIFMIOR не се наблюдава никаква лимитираща доза, токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че LIFMIOR не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С LIFMIOR не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

LIFMIOR не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2 000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1 000 mg/kg. LIFMIOR не показва лимитираща доза, токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Супомолгус* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчителната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
L-аргинин хидрохлорид
Натриев гидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

LIFMIOR може да се съхранява при температура не повече от 25 °C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Спринцовка от безцветно стъкло (стъкло тип I) с игла от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало. Картонените опаковки съдържат 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с LIFMIOR и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Покритието на иглата съдържа сух естествен каучук (латекс) (вж. точка 4.4). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Спринцовка от безцветно стъкло (стъкло тип I) с игла от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало.

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки с LIFMIOR и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Покритието на иглата съдържа сух естествен каучук (латекс) (вж. точка 4.4). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка с LIFMIOR за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 15 до 30 минути). Покритието на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената спринцовка се остави да достигне стайна температура. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приготвяне и приложение на разтворения флакон с LIFMIOR са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 12
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO). Етанерцепт е димер на химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 на човешки тумор-некротизиращ фактор (TNFR2/p75) към Fc домейна на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има определено молекулярно тегло от приблизително 150 килодалтона. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледо жълт или бледокафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

LIFMIOR в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът към модифициращи болестта антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

LIFMIOR може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

LIFMIOR е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че LIFMIOR, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

LIFMIOR не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че LIFMIOR подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с LIFMIOR трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с LIFMIOR, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

LIFMIOR предварително напълнена писалка се предлага в количество на активното вещество от 50 mg. Други форми на LIFMIOR се предлагат в количество на активното вещество 10, 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg LIFMIOR, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчителната доза е 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакетен псориазис

Препоръчителната доза LIFMIOR е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с LIFMIOR трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спира при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с LIFMIOR, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18 – 64 години.

Педиатрична популация

Дозата на LIFMIOR на база телесно тегло на педиатрични пациенти. Пациенти с тегло под 62,5 kg трябва да бъдат прецизно дозирани на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане в конкретно указание). Пациенти с тегло 62,5 kg или повече могат да бъдат дозирани като се използва предварително напълнена спринцовка с фиксирана доза или предварително напълнена писалка.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3 – 4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър,

предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години при дози 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчителната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с LIFMIOR, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

LIFMIOR се прилага чрез подкожна инжекция (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 6.6. Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на LIFMIOR.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с LIFMIOR не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и номерът на партидата на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани (или посочени) в досието на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с LIFMIOR, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на LIFMIOR се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът на пациента за съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с LIFMIOR, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на LIFMIOR трябва да се спре, ако пациентът развие

сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато обмислят употребата на LIFMIOR при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с LIFMIOR всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предишни контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомяна се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с LIFMIOR. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза преди започване на лечението с LIFMIOR трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с LIFMIOR.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с LIFMIOR и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. LIFMIOR, се съобщава за реактивация на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с LIFMIOR пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага LIFMIOR при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на LIFMIOR трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи LIFMIOR. LIFMIOR трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съпътстващото приложение на LIFMIOR и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с LIFMIOR. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на LIFMIOR и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на LIFMIOR. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с LIFMIOR трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа латекс (сух естествен каучук), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато с него работят или когато LIFMIOR се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително LIFMIOR, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF модулира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последици. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с LIFMIOR и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс. Отношението за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията $\leq$ 18-годишна възраст), включително с LIFMIOR. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно

свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. LIFMIOR, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи LIFMIOR, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с LIFMIOR. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи LIFMIOR. При едно двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи LIFMIOR, са в състояние да изградят ефективен клетъчен имунен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават LIFMIOR. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с LIFMIOR може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с LIFMIOR, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с LIFMIOR, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родителите/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на LIFMIOR, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да бъдат изследвани, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, LIFMIOR трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с LIFMIOR при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва LIFMIOR на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от LIFMIOR и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на LIFMIOR, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с

LIFMIOR и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на LIFMIOR в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на LIFMIOR в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи LIFMIOR. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на LIFMIOR при лечението на ЗСН, са приключили преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с LIFMIOR.

Алкохолен хепатит

При рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза II при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с LIFMIOR или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, LIFMIOR не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с LIFMIOR, е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с LIFMIOR в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикостероиди) със средна продължителност от 25 месеца, не показва, че LIFMIOR е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове нежелателни събития е значително по-висока при пациентите, лекувани с LIFMIOR, отколкото в контролната група. LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на антидиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При проучвания фаза III при ревматоиден артрит, псориазисен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали LIFMIOR, като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с LIFMIOR (вж. по-горе „Ваксинации“).

Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ) и увеит при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Има съобщения за ВЗЧ и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с LIFMIOR, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения, отколкото при пациентите, лекувани с LIFMIOR (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от LIFMIOR и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя LIFMIOR, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижено на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с LIFMIOR или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато LIFMIOR се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с LIFMIOR и в рамките на три седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета, причинено от етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две

обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовите тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с LIFMIOR по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 6 седмици след последната доза LIFMIOR на майката.

Кърмене

Има съобщения, че след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата. При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в млякото и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като муноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се спреще терапията с LIFMIOR, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за LIFMIOR. TNF-антагонисти, като LIFMIOR, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с LIFMIOR. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на LIFMIOR са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на LIFMIOR. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус, и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на постмаркетинговия опит.

Във системо-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивиране на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи			Тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения*	Апластична анемия*	Хемофагоцитна лимфохистiocитоза (синдром на активирани макрофагите)*

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/ан афилактични реакции (включително ангиоедем, bronхоспазм , саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомиоз ит
Нарушения на нервната система				Демиелинизи ращи процеси на ЦНС, предполагащ и множествена склероза или локализирани демиелинизи ращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизац ия, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизи раща полиневропат ия, демиелинизи раща полиневропат ия и мултифокалн а моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност , застойна (вж.	Новопоявила се сърдечна недостатъчно ст, застойна		

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			точка 4.4)	(вж. точка 4.4)		
Респираторни , гръдни и медиастинал ни нарушения				Интерстициал на белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Хепатобилиа рни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазiforme обрив	Синдром на Stevens- Johnson кожен васкулит (включително хиперсензити вен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермална некролиза	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус- подобен синдром		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекцио ното място (включите лно кървене, посиняван е, еритем, сърбеж, болка, подуване) *	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с LIFMIOR за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с LIFMIOR в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболяемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с LIFMIOR пациенти с псориатичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с LIFMIOR пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с LIFMIOR в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с LIFMIOR при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с LIFMIOR, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на LIFMIOR не се прилага никакво лечение и повечето пациенти на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременно поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирен), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с LIFMIOR, или само с метотрексат, или с LIFMIOR в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от LIFMIOR с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с LIFMIOR, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с

продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с LIFMIOR пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориатичен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с LIFMIOR се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъбички. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с LIFMIOR може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с LIFMIOR, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително herpes zoster) и бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили LIFMIOR. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с LIFMIOR (11%), отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела, е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с LIFMIOR, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с LIFMIOR върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти, положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсии.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота

„нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с летален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с LIFMIOR плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с LIFMIOR самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1\,000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения, един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават LIFMIOR за период от 3 месеца от проучването (част 1 – открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с LIFMIOR при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца LIFMIOR, в сравнение с 349-те възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Има съобщения за възпалително заболяване на червата и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR, от постмаркетингови източници, включително и много малък брой случаи, показващи положителна реакция при повторно прилагане (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е приложил сам 62 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за 3 седмици, без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за LIFMIOR.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF-α), АТС код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалните плаки на пациенти с псориазисен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориазисните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc региона на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориазис, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при възрастни с аксиален спондилит, без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg LIFMIOR или плацебо подкожно два пъти седмично с продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с LIFMIOR, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: LIFMIOR 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: LIFMIOR 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-тия и 6-ия месец; $p < 0,01$ LIFMIOR спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

Приблизително 15% от лицата, които получават LIFMIOR, достигат ACR 70 отговор на 3-тия и 6-ия месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи LIFMIOR, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-тия месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. LIFMIOR е значително по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ), който включва инвалидност, виталност, психическо здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

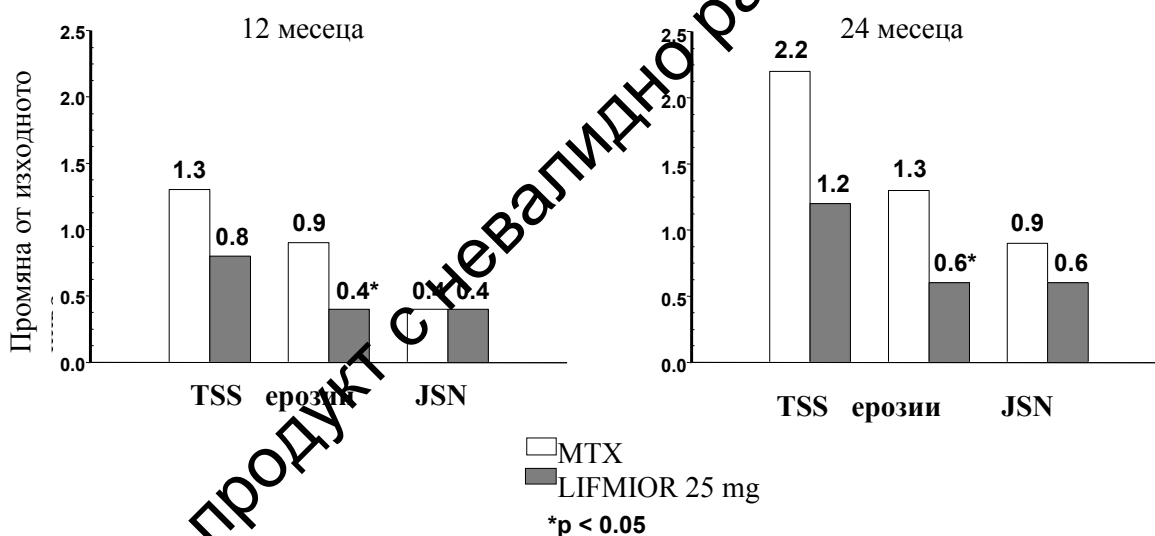
След спиране на LIFMIOR симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с LIFMIOR след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават LIFMIOR без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали LIFMIOR без прекъсване.

Ефикасността на LIFMIOR е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка

при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози 10 mg или 25 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с LIFMIOR 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с LIFMIOR 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-рата година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Дозата от 10 mg LIFMIOR има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане, отколкото дозата от 25 mg. LIFMIOR 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12-я така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и LIFMIOR 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от LIFMIOR и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на LIFMIOR в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоровете DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-ра седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-ия месец: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + метотрексат (n = 231)
ACR отговори^а			
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			
Изходен скор ^б	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^б	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^в	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

а: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването се приемат за не-респондери.

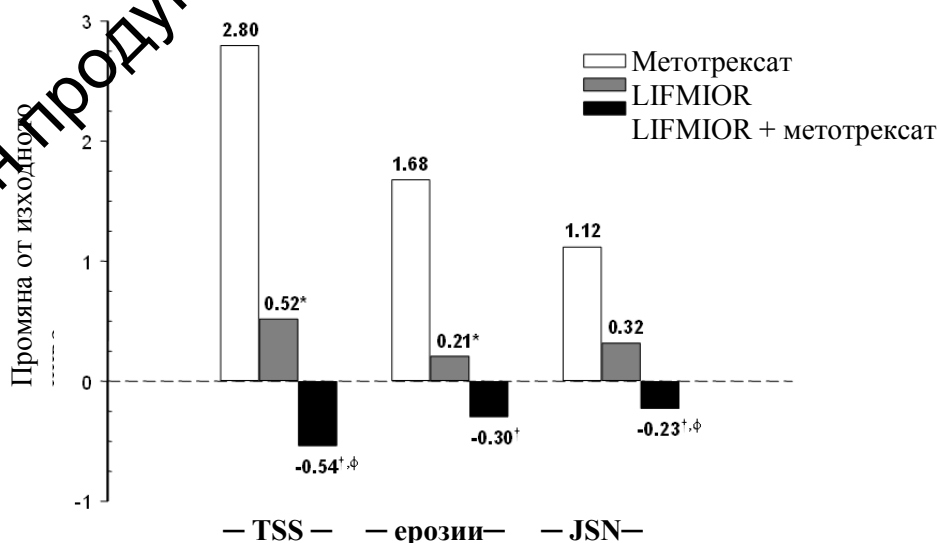
б: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

в: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6.

Чифтово сравнение на р-стойности: $\dagger = p < 0,05$ за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат и $\phi = p < 0,05$ за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR.

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значително по-малка в групата на LIFMIOR, отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значително по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-ия месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR спрямо метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат, и $\phi = p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR

Значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с LIFMIOR в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-тия месец е по-висок в групата на LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на LIFMIOR и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между LIFMIOR самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg LIFMIOR (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg LIFMIOR веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg LIFMIOR два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с LIFMIOR са сравними на 8-ата седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-ата седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми. Еднократна инжекция от 50 mg/ml LIFMIOR се оказва биоеквивалентна на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18- и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) въздействие на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмично метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от LIFMIOR (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене 2 години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

**Отговори на пациентите с псориатичен артрит при едно
плацебо-контролирано проучване**

Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Месец 3	15	59 ^b
Месец 6	13	50 ^b
ACR 50		
Месец 3	4	38 ^b
Месец 6	4	37 ^b
ACR 70		
Месец 3	0	11 ^b
Месец 6	1	9 ^c
PsARC		
Месец 3	31	47 ^b
Месец 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. два пъти седмично

b: p < 0,001, LIFMIOR спрямо плацебо

c: p < 0,01, LIFMIOR спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават LIFMIOR, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. LIFMIOR е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването (p < 0,001), а отговорите са сходни със и безсимптомна терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с плацебо (p < 0,001).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит.

Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отиднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS ≤ 0,5) на 12-ия месец е по-висок в групата на LIFMIOR в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, p ≤ 0,001). Ефектът на LIFMIOR върху рентгенографската прогресия се запазва при пациентите, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. p = 0,0001.

Лечението с LIFMIOR води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на LIFMIOR при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на псориатични артропатии от инвалидизиращ артрит поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на LIFMIOR при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg LIFMIOR два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с LIFMIOR. Най-голямото от тези проучвания (n = 277) намира пациенти, които са между 18- и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметъра: обща оценка на пациента, средната стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg LIFMIOR (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с LIFMIOR води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	LIFMIOR N = 138
Отговор на анкилозиращия спондилит		
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a

Отговори на пациентите с анкилозираш спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
Отговор на анкилозиращия спондилит	Плацебо N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 70:		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR спрямо плацебо		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозираш спондилит, които получават LIFMIOR, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозираш спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg LIFMIOR (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg LIFMIOR, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозираш спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Ефикасността на LIFMIOR при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана „intent-to-treat“ (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за AC. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат LIFMIOR 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрение по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат LIFMIOR 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 50 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с LIFMIOR води до статистически значимо подобрение в BASDAI 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрение на частичната ремисия по BASDAI 40 и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при ps-AxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N = 106 до 109*	LIFMIOR N = 103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартритита (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

a: $p < 0,001$, б: $< 0,01$ и в: $< 0,05$ съответно между LIFMIOR и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи LIFMIOR, има статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартритита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с LIFMIOR ($n = 95$) спрямо 0,8 за приемалите плацебо ($n = 105$) пациенти ($p < 0,001$). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с LIFMIOR, е било 4,64 за сакроилиачната става ($n = 153$) и 1,40 за гръбначния стълб ($n = 154$).

LIFMIOR демонстрира статистически значимо по-голямо подобрене на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при посочените оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по EQ-VAS.

Клиничните отговори сред пациентите с ps-AxSpa, приемали LIFMIOR, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобренето в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена през рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

LIFMIOR се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1.

Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на LIFMIOR спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания, директно сравняващи LIFMIOR с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е проучване фаза 2 при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg LIFMIOR (n = 57) или плацебо (n = 55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. LIFMIOR се прилага в дози 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози LIFMIOR. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-тата седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg LIFMIOR или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg LIFMIOR два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg LIFMIOR или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg LIFMIOR веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с LIFMIOR значително по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-ата седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-тата седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с LIFMIOR, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3----				-----Проучване 4----			
	-----LIFMIOR-----				-----LIFMIOR---				-----LIFMIOR---			
	Плацебо n = 166 сед. 12	25 mg ДПС n = 162 сед. 12	50 mg ДПС n = 164 сед. 12	50 mg ДПС n = 164 сед. 24a	Плацебо n = 193 сед. 12	25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12	Плацебо n = 46 сед. 12	50 mg BC n = 96 сед. 12	50 mg BC n = 90 сед. 24a	50 mg BC n = 90 сед. 24a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	71
Чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-тата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава LIFMIOR 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-тата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакaten псориазис, които получават LIFMIOR, значими отговори в сравнение с плацебо са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-тата седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-тата седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с LIFMIOR при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата LIFMIOR на 12-ата седмица до 250 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-ата седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с LIFMIOR по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 4-тата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които LIFMIOR се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на предпочката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу LIFMIOR

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориаиатичен артрит, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават $0,4 \text{ mg/kg}$ (максимум 25 mg на доза) LIFMIOR подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90-ия ден са рандомизирани да останат на LIFMIOR или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (ESR). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на LIFMIOR, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p = 0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават LIFMIOR, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90-ия ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на LIFMIOR, продължават да се подобряват от 3-ти месец до 7-ия месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване) продължават да получават LIFMIOR в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с LIFMIOR ($n = 103$), LIFMIOR плюс метотрексат ($n = 294$) или монотерапията с метотрексат ($n = 197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%), а инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт, са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо 60 пациенти с разширен олигоартрит (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с LIFMIOR с доза от $0,8 \text{ mg/kg}$ (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки, като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с LIFMIOR при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с LIFMIOR. В допълнение, не са извършвани проучвания за

оценка на ефектите на прекратяване или намаляване на препоръчителната доза LIFMIOR след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на LIFMIOR, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизирани на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	LIFMIOR 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „чисто“ или „минимално“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отмятане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на LIFMIOR. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на 2 години след 48-ата седмица, дискутирана по-горе.

Дългосрочният опит с LIFMIOR обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода „Ензимно-свързан имуносорбентен тест“ (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%.

При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза 25 mg LIFMIOR средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC

297 mg/h/l спрямо 316 mg/h/l, съответно за 50 mg LIFMIOR веднъж седмично (n = 21), спрямо 25 mg LIFMIOR два пъти седмично (n = 16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ за 50 mg LIFMIOR веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очисти бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 30 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Осветлява фармакокинетиката на LIFMIOR при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на изотопно маркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с LIFMIOR на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg LIFMIOR/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10–17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

На пациенти с плакетен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 µ/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакетен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакетен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с LIFMIOR не се наблюдава никаква лимитираща доза токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че LIFMIOR не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С LIFMIOR не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

LIFMIOR не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична а подкожна доза от 2 000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1 000 mg/kg. LIFMIOR не показва лимитираща доза токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Супомолгус* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до разумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчителната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
L-аргинин хидрохлорид
Натриев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
Да не се замразява.

LIFMIOR може да се съхранява при температура не повече от 25 °C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена писалка (MYCLIC), съдържаща предварително напълнена спринцовка с LIFMIOR. Спринцовката вътре в писалката е направена от безцветно стъкло тип I с игла номер 27 от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало. Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа сух естествен каучук (производна на латекс). Вижте точка 4.4.

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 предварително напълнени писалки с LIFMIOR и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди инжектиране предварително напълнената писалка с LIFMIOR за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 1 до 30 минути).

Покритието на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената писалка се остави да достигне стайна температура. Когато погледнете в предпазното стъкло за наблюдение, разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт или бледакафяв и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на LIFMIOR“.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМБРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/011
EU/1/16/1165/012
EU/1/16/1165/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 10 mg етанерцепт (etanercept). След разтваряне разтворът съдържа 10 mg/ml етанерцепт.

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, p75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO). Етанерцепт е димер на химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домейн на рецептор-2 на човешки тумор-некротизиращ фактор (TNFR2/p75) към Fc домейна на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има привидно молекулярно тегло от приблизително 150 килодалтона. Специфичната активност на етанерцепт е 3×10^6 единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориаитичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

LIFMIOR не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Плакетен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакетен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с LIFMIOR трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ювенилен идиопатичен артрит или плакaten псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с LIFMIOR, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Дозировка

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане
Не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

Флаконът от 10 mg е за педиатрични пациенти, на които е предписана доза 10 mg или по-малко. Всеки флакон LIFMIOR 10 mg трябва да се използва еднократно при един пациент и остатъкът във флакона трябва да се изхвърли.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3 – 4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагани веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър, предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години при дози 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакaten псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчителната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с LIFMIOR, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма приложима употреба на LIFMIOR при деца на възраст под 6 години при показание плакaten псориазис.

Начин на приложение

LIFMIOR се прилага чрез подкожна инжекция. LIFMIOR прах за разтвор трябва да се разтвори в 1 ml разтворител преди употреба (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с LIFMIOR са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с LIFMIOR не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и номерът на партидата на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани (или посочени) в досието на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с LIFMIOR, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на LIFMIOR се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулози и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът на пациента за съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с LIFMIOR, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на LIFMIOR трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да наблюдават внимателно, когато обмислят употребата на LIFMIOR при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с LIFMIOR всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с подобна анамнеза за туберкулоза или възможни предишни контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с LIFMIOR. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза преди започване на лечението с LIFMIOR трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с LIFMIOR.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с LIFMIOR и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. LIFMIOR, се съобщава за реактивация на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с LIFMIOR пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага LIFMIOR при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на LIFMIOR трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи LIFMIOR. LIFMIOR трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съпътстващото приложение на LIFMIOR и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с LIFMIOR. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на LIFMIOR и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на LIFMIOR. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с LIFMIOR трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително LIFMIOR, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с LIFMIOR и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на LIFMIOR при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс, отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията $\leq$ 18-годишна възраст), включително с LIFMIOR. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. LIFMIOR, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи LIFMIOR, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с LIFMIOR. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи LIFMIOR. В двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи LIFMIOR, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имунен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават LIFMIOR. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с LIFMIOR може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с LIFMIOR, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с летален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с LIFMIOR, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив,

бледност), докато е на LIFMIOR, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, LIFMIOR трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с LIFMIOR при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва LIFMIOR на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност две години при възрастни пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от LIFMIOR и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на LIFMIOR, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профила, който се съобщава от проучвания с LIFMIOR и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на LIFMIOR в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на LIFMIOR в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи LIFMIOR. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст над 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на LIFMIOR при лечението на ЗСН, са приключили преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с LIFMIOR.

Алкохолен хепатит

При рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза II при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с LIFMIOR или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, LIFMIOR не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с LIFMIOR, е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват LIFMIOR при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с LIFMIOR в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или

метотрексат и глюкокортикостероиди) със средна продължителност от 25 месеца, не показва, че LIFMIOR е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове нежелани реакции при пациенти, лекувани с LIFMIOR, отколкото в контролната група. LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на антидиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При проучвания фаза III при ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали LIFMIOR, не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание на отношението на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с LIFMIOR (вж. по-горе „Ваксинации“).

Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ) и увеит при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Има съобщения за ВЗЧ и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с LIFMIOR, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойнослепо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с LIFMIOR и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения, отколкото при пациентите, лекувани с LIFMIOR (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от LIFMIOR и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с LIFMIOR и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя LIFMIOR, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с LIFMIOR или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато LIFMIOR се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с LIFMIOR и в рамките на три седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета, причинено от етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт ($n=370$) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти ($n=164$), коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовите тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността ($n=425$) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства ($n=3\,497$), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с LIFMIOR по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза LIFMIOR на майката.

Кърмене

Има съобщения, че след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата. При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в млякото и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се спре терапията с LIFMIOR, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит
По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти (вж. по-долу, „Нежелани лекарствени реакции при възрастни“). Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават LIFMIOR за период от 3 месеца от проучването (част 1 – открита), а честотата на тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от общият продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с LIFMIOR при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца LIFMIOR, в сравнение с 349-те възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Има съобщения за възпалително заболяване на червата и увеит при пациенти с ЮИА, лекувани с LIFMIOR, от постмаркетингови източници, включително и много малък брой случаи, показващи положителна реакция при повторно прилагане (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни

Нежелани реакции при възрастни

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като

инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за LIFMIOR. TNF-антагонисти, като LIFMIOR, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с LIFMIOR. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на LIFMIOR са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на LIFMIOR. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус, и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на постмаркетинговия опит.

Във системно-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивиране на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4)
Нарушения на			Тромбоцитопения, анемия,	Панцитопения*	Апластична	Хемофагоцитна

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
крвоносна и лимфна система			левкопения, неутропения		анемия*	лимфохисти оцитоза(син дром на активирани на макрофагите
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/анафи лактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм, саркоидоза)		Влошаване на симптомите на дерматомиоз ит
Нарушения на нервната система				Демиелинизира щи процеси на ПНС, предполагащи многократна склероза или локализиран демиелинизира щи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизира ща полиневропатия, демиелинизира ща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гръч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност , застойна (вж.	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж.		

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Респираторни , гръдни и медиастинал ни нарушения			точка 4.4)	точка 4.4)		
Хепатобилиа рни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Аутоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформе н обрив	Синдром на Stevens-Johnson кожен васкулит (включително хиперсензитивен васкулит), еритема мултиформе, лъжнородни реакции	Оксична епидерма лна некролиза	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус-подобен синдром		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекци онот място (включите лно кървене, посиняван е, еритем, сърбеж, болка, подуване) *	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с LIFMIOR за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с

LIFMIOR в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболяемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с LIFMIOR пациенти с псориатичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с LIFMIOR пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с LIFMIOR в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с LIFMIOR при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с LIFMIOR, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на LIFMIOR не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е приложено лечение, получават препарати за локално приложение, като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с LIFMIOR за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозрян), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с LIFMIOR, или само с метотрексат, или с LIFMIOR в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от LIFMIOR с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с LIFMIOR, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с LIFMIOR пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориатичен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с LIFMIOR се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъбички. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с LIFMIOR при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с LIFMIOR може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с LIFMIOR, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително herpes zoster), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили LIFMIOR. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела рутинни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с LIFMIOR (11%), отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела, е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с LIFMIOR, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с LIFMIOR върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти, положителни за ревматоиден фактор, които развиват друг автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с летален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с LIFMIOR плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с LIFMIOR самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили

$< 1\,000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения, един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Вижте „Обобщение на профила на безопасност по-горе“.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща доза за токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m^2 , последвана от подкожни дози от 16 mg/m^2 , прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по погрешка си е прилагал сам 62 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за 3 седмици, без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за LIFMIOR.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), ATC код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоиден артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовията и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc региона на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медира от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис, четири проучвания при възрастни с ревматоиден артрит и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават $0,4 \text{ mg/kg}$ (максимум 25 mg на доза) LIFMIOR подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90-ия ден са рандомизирани да останат на LIFMIOR или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на LIFMIOR, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p = 0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават LIFMIOR, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90-ия ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на LIFMIOR, продължават да се подобряват от 3-тия месец до 7-ия месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване) продължават да получават LIFMIOR в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с LIFMIOR (n = 103), LIFMIOR плюс метотрексат (n = 294) или монотерапията с метотрексат (n = 197) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%), а инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт, са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо 60 пациенти с разширен олигоартрит (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с LIFMIOR с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки, като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с LIFMIOR при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с LIFMIOR. В допълнение, не са извършвани проучвания за оценка на ефектите на прекратяване или намаляване на препоръчителната доза LIFMIOR след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на LIFMIOR, имат положителен отговор за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото рандомизирани на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	LIFMIOR 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75 (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50 (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „чисто“ или „минимално“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на LIFMIOR. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на LIFMIOR 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на 2 години след 48-ата седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с LIFMIOR обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на LIFMIOR е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg LIFMIOR или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с LIFMIOR, на 3-ти и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: LIFMIOR 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: LIFMIOR 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-тия и 6-ия месец; $p < 0,01$ LIFMIOR спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

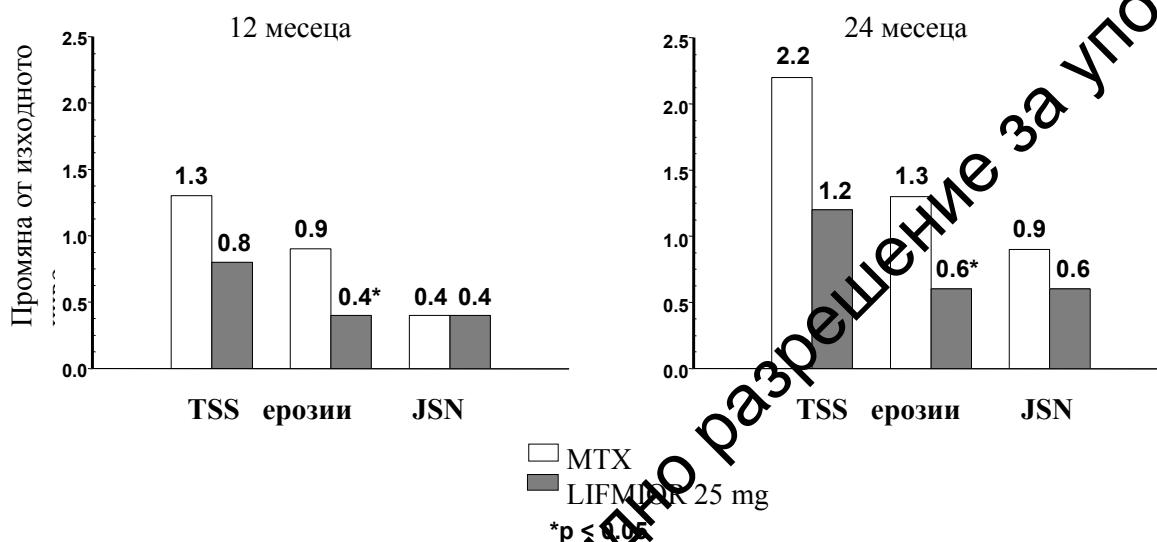
Приблизително 15% от лицата, които получават LIFMIOR, достигат ACR 70 отговор на 3-тия и 6-ия месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи LIFMIOR, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-тия месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. LIFMIOR е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR, като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с LIFMIOR, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

След спиране на LIFMIOR симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с LIFMIOR след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават LIFMIOR без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали LIFMIOR без прекъсване.

Ефикасността на LIFMIOR е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 32 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози 10 mg или 25 mg LIFMIOR подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с LIFMIOR 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с LIFMIOR 25 mg води до значително подобрене на 12-ия месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-рата година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Дозата от 10 mg LIFMIOR има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане, отколкото дозата от 25 mg. LIFMIOR 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12-ия, така и на 24-тия месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и LIFMIOR 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



При едно друго активно-контролирано, двойнослепо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от LIFMIOR и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на LIFMIOR в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоровете DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-ва седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат.

**Резултати за клинична ефикасност на 12-ия месец: сравнение на LIFMIOR
спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при
пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години**

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + метотрексат (n = 231)
ACR отговори^а			
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			
Изходен скор ^б	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^б	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^в	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

а: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за не-респондери.

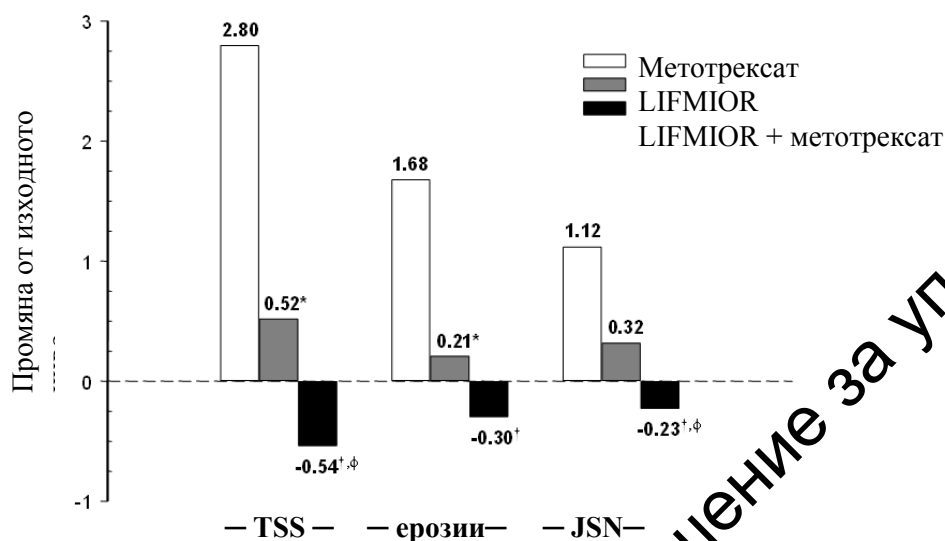
б: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

в: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6.

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR.

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на LIFMIOR, отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на LIFMIOR спрямо метотрексат спрямо LIFMIOR в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-ия месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR спрямо метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо метотрексат, и φ = $p < 0,05$ за сравнения на LIFMIOR + метотрексат спрямо LIFMIOR.

Значими предимства за LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с LIFMIOR и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с LIFMIOR в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат, имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-тия месец е по-висок в групата на LIFMIOR в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на LIFMIOR и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между LIFMIOR самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg LIFMIOR (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg LIFMIOR веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg LIFMIOR два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с LIFMIOR са сравними на 8-ата седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-ата седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

LIFMIOR се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1.

Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по

време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговорът с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на LIFMIOR спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания, директно сравняващи LIFMIOR с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на LIFMIOR са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е проучване фаза 2 при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Една и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg LIFMIOR (n = 57) или плацебо (n = 55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. LIFMIOR се прилага в дози 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози LIFMIOR. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с LIFMIOR (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-тата седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg LIFMIOR или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg LIFMIOR два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg LIFMIOR или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg LIFMIOR веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с LIFMIOR значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-тата седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с LIFMIOR, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2				Проучване 3				Проучване 4			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----LIFMIOR-----				Плацебо n = 193 сед. 12	----LIFMIOR----		Плацебо n = 46 сед. 12	----LIFMIOR----		
		25 mg ДПС		50 mg ДПС			25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC	
		n = 162	n = 162	n = 164	n = 164		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90	
		сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 12		сед. 12	сед. 12		сед. 12	сед. 24a	
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 , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-тата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава LIFMIOR 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-тата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават LIFMIOR, значими отговори в сравнение с плацебо са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24-тата седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24-тата седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелателни реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с LIFMIOR при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 по-малко пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата LIFMIOR на 12-ата седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-ата седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с LIFMIOR по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p < 0,0001). За пациентите, получаващи 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-тата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които LIFMIOR се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на

прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу LIFMIOR

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идиопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода „Ензимно-свързан имуносорбентен тест“ (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на изотопно маркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с LIFMIOR на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg LIFMIOR/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10–17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

На пациенти с плакетен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум

48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 $\mu\text{g/ml}$ на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакетен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакетен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

Възрастни

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg LIFMIOR средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$. Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/l спрямо 316 mgh/l, съответно за 50 mg LIFMIOR веднъж седмично ($n = 21$), спрямо 25 mg LIFMIOR два пъти седмично ($n = 16$). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ for 50 mg LIFMIOR веднъж седмично ($N = 154$) и 25 mg два пъти седмично ($N = 148$).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на LIFMIOR при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клиръс в дозовия диапазон.

Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с LIFMIOR не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че LIFMIOR не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С LIFMIOR не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

LIFMIOR не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2 000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1 000 mg/kg. LIFMIOR не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Супомолгус* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26

последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчителната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Манитол (E421)

Захароза

Трометамол

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка разтвореният лекарствен продукт трябва да се използва веднага. След разтваряне химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 6 часа при температура до 25 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

LIFMIOR може да се съхранява при температура не повече от 25 °C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло (4 ml, стъкло тип I) с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупващо се пластмасово капаче. LIFMIOR се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи вода за инжекции. Спринцовките са от стъкло тип I.

Картонените опаковки съдържат 4 флакона LIFMIOR, 4 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 4 игли, 4 адаптера за флакон и 8 тампона, напоени със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди употреба LIFMIOR се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известно количество бяла пяна – това е нормално. LIFMIOR не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. Започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с LIFMIOR са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ирландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствения продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списъкът предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара във всяка държава членка ПРУ ще съгласува със съответния компетентен орган окончателния обучителен материал, съдържащ информация, която трябва да се предостави на всички медицински специалисти, за които се очаква да предписват продукта, относно правилната и безопасна употреба на предварително напълнената писалка и сигналната карта на пациента, която трябва да се предоставя на пациентите, използващи LIFMIOR.

Обучителният материал за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- ръководство за обучение, което да подпомогне обучението на пациентите относно безопасната употреба на предварително напълнената писалка
- безиглено демонстрационно устройство
- материали с указания за предоставяне на пациентите.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните основни елементи за пациентите, които се лекуват с LIFMIOR:

- риска от опортюнистични инфекции и туберкулоза (ТБ)
- риска от застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА- EU/1/16/1165/002-004

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон LIFMIOR съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на LIFMIOR са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.
Разтворител: Вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4 флакона с прах
4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
4 инжекционни игли от неръждаема стомана
4 адаптера за флакон
8 тампона, напоени със спирт

8 флакона с прах
8 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
8 инжекционни игли от неръждаема стомана
8 адаптера за флакон
16 тампона, напоени със спирт

24 флакона с прах
24 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
24 инжекционни игли от неръждаема стомана
24 адаптера за флакон
48 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

След приготвяне на разтвора LIFMIOR се препоръчва незабавна употреба (максимум до 6 часа).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/002
EU/1/16/1165/003
EU/1/16/1165/004

13. ПАРТИЦЕН НОМЕР

Партиден номер

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LIFMIOR 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА- EU/1/16/1165/002-004

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LIFMIOR 25 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА– EU/1/16/1165/002-004

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за LIFMIOR
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМНИ ЕДИНИЦИ

1 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – (предварително напълнена спринцовка от 25 mg) – EU/1/16/1165/005-007

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка LIFMIOR съдържа 25 mg етанерцепт

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на LIFMIOR са:

Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки

4 тампона, напоени със спирт

8 предварително напълнени спринцовки

8 тампона, напоени със спирт

24 предварително напълнени спринцовки

24 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Съвет за инжектиране:

Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след изваждане на продукта от хладилника).

Инжектирайте бавно под ъгъл 45° до 90° спрямо кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ЕДИН ИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LIFMIOR 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

**ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА –
(Предварително напълнена спринцовка от 25 mg) – EU/1/16/1165/005-007**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LIFMIOR 25 mg инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – (предварително напълнена спринцовка от 50 mg) – EU/1/16/1165/008-010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка LIFMIOR съдържа 50 mg етанерцепт

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на LIFMIOR са:

Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки 2 тампона, напоени със спирт

4 предварително напълнени спринцовки

4 тампона, напоени със спирт

12 предварително напълнени спринцовки

12 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Съвет за инжектиране:

Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след изваждане на продукта от хладилника).

Инжектирайте бавно под ъгъл 45° до 90° спрямо кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ЕДИН ИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LIFMIOR 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА – (Предварително
напълнена спринцовка от 50 mg) – EU/1/16/1165/008-010**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LIFMIOR 50 mg инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – (предварително напълнена писалка от 50 mg) – EU/1/16/1165/011-013

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка LIFMIOR съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на LIFMIOR са:

Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC)

2 предварително напълнени писалки MYCLIC

2 тампона, напоени със спирт

4 предварително напълнени писалки MYCLIC 4 тампона, напоени със спирт

12 предварително напълнени писалки MYCLIC

12 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Съвет за инжектиране:

Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след изваждане на продукта от хладилника).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ЕДИН ИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/011
EU/1/16/1165/012
EU/1/16/1165/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LIFMIOR 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА – (Предварително напълнена
писалка от 50 mg) – EU/1/16/1165/011-013**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LIFMIOR 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

Предварително напълнена писалка MYCLIC

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА (за педиатрично приложение) –
EU/1/16/1165/001

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIFMIOR 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон LIFMIOR съдържа 10 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на LIFMIOR са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.
Разтворител: Вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4 флакона с прах
4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
4 инжекционни игли от неръждаема стомана
4 адаптера за флакон
8 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Флаконът от 10 mg е за деца, на които е предписана доза от 10 mg или по-малко. Следвайте указанията дадени от лекаря.

Всеки флакон трябва да се използва еднократно за един пациент и всеки остатък от разтвора трябва да се изхвърли.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

След приготвяне на разтвора LIFMIOR се препоръчва незабавна употреба (максимум до 6 часа).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1165/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УПОТРЕБИТЕЛНИ ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LIFMIOR 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА
--

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – (За педиатрично приложение) – EU/1/16/1165/001

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LIFMIOR 10 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА – (За педиатрично приложение) –
EU/1/16/1165/001

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за LIFMIOR
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

LIFMIOR 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор Етанерцепт (Etanercept)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни), преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с LIFMIOR.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните точки:

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR
3. Как да използвате LIFMIOR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LIFMIOR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR (Вижте обратната страна)

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва

LIFMIOR е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. LIFMIOR действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възпаления (над 18 години) LIFMIOR може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит LIFMIOR обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно, или в комбинация с метотрексат, LIFMIOR може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави LIFMIOR може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с

множество симетрични болезнени или отекли стави (например ръце, китки и ходила) LIFMIOR може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

LIFMIOR се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор към (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR

Не използвайте LIFMIOR

- Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на LIFMIOR (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете LIFMIOR.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с LIFMIOR.
- **Инфекции/диабет:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Информирайте Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция, като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на LIFMIOR.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише LIFMIOR. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на

гърдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с LIFMIOR. Лечението с LIFMIOR може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате LIFMIOR.
- **Хепатит С:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с LIFMIOR, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми, като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на LIFMIOR.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали LIFMIOR е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като LIFMIOR трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Информирайте Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен LIFMIOR. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, приемащи LIFMIOR, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили LIFMIOR или други лекарства, действащи по същия начин както LIFMIOR, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи LIFMIOR, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате LIFMIOR. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате LIFMIOR.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват LIFMIOR. Някои ваксини, като пероралната полиомиелитна ваксина, не трябва да се прилагат, докато се използва LIFMIOR. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ):** При пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА), лекувани с LIFMIOR, има случаи на ВЗЧ. Кажете на лекаря, ако детето получи коремни крампи и болки, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията.

Обикновено LIFMIOR не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и LIFMIOR

Информирайте лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате LIFMIOR с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили LIFMIOR по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително, в едно проучване се съобщава за проява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала LIFMIOR по време на бременност, в сравнение с майките, които не са приемали LIFMIOR или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката получава LIFMIOR по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе. Важно е да информирате детския лекар и другите медицински специалисти за употребата на LIFMIOR по време на бременността, преди на бебето да бъде приложена някаква ваксина (за повече информация вижте точка 2 „Ваксинации“).

Жените, използващи LIFMIOR, не трябва да кърмят, тъй като LIFMIOR преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на LIFMIOR да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Как да използвате LIFMIOR

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на LIFMIOR е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира LIFMIOR.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате LIFMIOR и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако LIFMIOR няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично или 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако LIFMIOR няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на приложение

LIFMIOR се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

LIFMIOR може да се приема със или без храна или напитки.

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготви и инжектира LIFMIOR са дадени в точка 7 „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“.** Не смесвайте разтвора на LIFMIOR с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва LIFMIOR.

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате LIFMIOR

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден. Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на LIFMIOR

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече LIFMIOR. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикарии (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към LIFMIOR, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някоя от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции**, като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения**, като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения**, като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност**, като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в **гърлото или корема**, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- **Признаци на рак:** Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата

- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото), като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в телото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове**, като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с LIFMIOR, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакции на инжекционното място (те не възникват толкова често след първия месец от лечението). Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (изпъкнали червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; сърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.

- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); прекомерно активизиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активизиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота, са сходни с тези описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LIFMIOR

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Преди приготвяне на разтвора LIFMIOR, LIFMIOR може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25 °C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която LIFMIOR е изваден от хладилника, и датата, след която LIFMIOR трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

След приготвяне на разтвора LIFMIOR се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, когато се съхранява при температура до 25 °C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв, без никакви бучини, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора LIFMIOR, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Консултирайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LIFMIOR

Активното вещество в LIFMIOR е етанерцепт. Всеки флакон от LIFMIOR 25 mg съдържа 25 mg етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол (E421), захароза и трометамол.
Разтворител: Вода за инжекции.

Как изглежда LIFMIOR и какво съдържа опаковката

LIFMIOR 25 mg се предлага като бял прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция). Всяка опаковка съдържа 4, 8 или 24 еднодозови флакона, 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 4, 8 или 24 игли, 4, 8 или 24 адаптера за флакон и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR

Тази точка е разделена на следните подточки:

- а. Въведение
- б. Подготовка за инжекция
- в. Подготвяне на дозата от LIFMIOR за инжектиране
- г. Прибавяне на разтворител
- д. Изтегляне на разтвора LIFMIOR от флакона
- е. Поставяне на иглата върху спринцовката
- ж. Избор на място за инжектиране
- з. Подготовка на мястото за инжектиране и инжектиране на разтвора LIFMIOR

и. Изхвърляне на материалите

а. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира LIFMIOR. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

б. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена равна работна повърхност.
- Гнездото с дозата трябва да съдържа нещата, изброени по-долу. (Ако не е така, не използвайте гнездото с дозата и се консултирайте с Вашия фармацевт). Използвайте само изброените неща. **НЕ** използвайте друга спринцовка.
 - 1 флакон LIFMIOR
 - 1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител (вода за инжекции)
 - 1 игла
 - 1 адаптер за флакон
 - 2 тампона, напоени със спирт
- Проверете сроковете на годност, както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

в. Подготовка на дозата LIFMIOR за инжектиране

- Отстранете съдържанието на гнездото
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона LIFMIOR (вижте диаграма 1). **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около горната част на флакона.

Диаграма 1



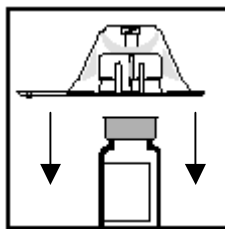
- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона LIFMIOR. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност. Поставете флакона изправен върху чиста, равна повърхност.
- Отстранете хартиеното покритие от пакета с адаптера на флакон.
- Поставете адаптера на флакона върху флакона с LIFMIOR, без да го изваждате от пластмасовия пакет, така че шипът на адаптера на флакона да съвпадне с центъра на повдигнатото кръгче върху запушалката на флакона (вижте диаграма 2).
- Дръжте флакона здраво върху равната повърхност с едната ръка. С другата ръка натиснете **СИЛНО ПРАВО НАДОЛУ** пакета с адаптера, докато почувствате, че шипът на адаптера пробива запушалката на флакона и **УСЕТИТЕ И ЧУЕТЕ, ЧЕ РЪБЪТ НА АДАПТЕРА БЛОКИРА НА МЯСТО** (вижте диаграма 3). **Не** натискайте адаптера

надолу под ъгъл (вижте диаграма 4). Важно е шипът на адаптера на флакона да пробие докрай запушалката на флакона.

Диаграма 2

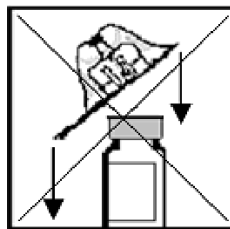


Диаграма 3



ПРАВИЛНО

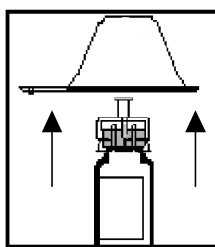
Диаграма 4



НЕПРАВИЛНО

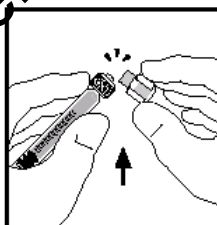
- Като държите флакона с една ръка, отстранете пластмасовата опаковка от адаптера на флакона (вижте диаграма 5).

Диаграма 5



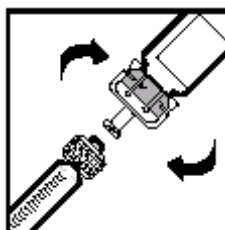
- Отстранете предпазното покритие от върха на спринцовката, като счупите бялата капачка по перфорацията. За тази цел хванете пръстена на бялата капачка, като същевременно стиснете края на бялата капачка с другата ръка и го огънете надолу и нагоре, докато се счупи (вижте диаграма 6). **НЕ отстранявайте белия пръстен, който остава на спринцовката.**

Диаграма 6



- Не използвайте спринцовката, ако перфорацията е вече нарушена. Започнете отново с друго място с доза.
- Като държите стъкления цилиндър на спринцовката (а не белия пръстен) в едната ръка и адаптера на флакона (а не самия флакон) в другата, съединете спринцовката и адаптера на флакона, като вкарате върха в отвора и завъртите по посока на часовниковата стрелка до крайно положение (вижте диаграма 7).

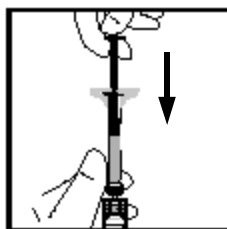
Диаграма 7



г. Прибавяне на разтворител

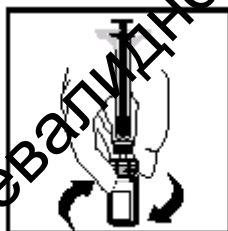
- Като държите флакона изправен върху равната повърхност, натиснете буталото МНОГО БАВНО, докато всичкият разтворител е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте диаграма 8).
- След като разтворителят се прибави към дозата LIFMIOR, буталото може да се изтегли само нагоре. Това се дължи на въздушното налягане и не бива да Ви притеснява.

Диаграма 8



- Докато спринцовката все още е съединена, внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте диаграма 9). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт или бледекафяв, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество белия пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте LIFMIOR, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друго гнездо с доза.

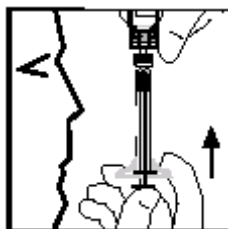
Диаграма 9



д. Изтегляне на разтвора LIFMIOR от флакона

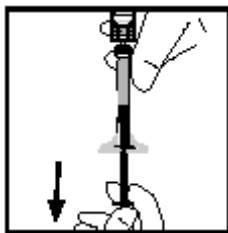
- Докато спринцовката все още е съединена с флакона и адаптера на флакона, задръжте флакона в обикното положение на нивото на очите. Изтласкайте буталото докрай в спринцовката (вижте диаграма 10).

Диаграма 10



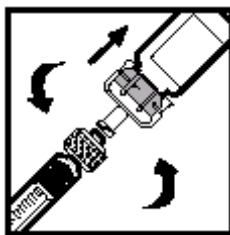
- След това бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте диаграма 11). За възрастни пациенти изтеглете целия обем. За деца вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете. След като изтеглите дозата LIFMIOR от флакона, в спринцовката може да остане малко въздух. Не се притеснявайте, тъй като ще го отстраните на по-късен етап.

Диаграма 11



- Като държите флакона обърнат обратно, отвийте спринцовката от адаптера на флакона, като я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка (вижте диаграма 12).

Диаграма 12



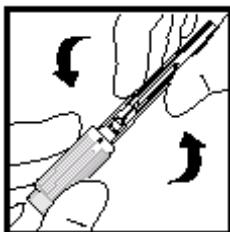
- Поставете напълнената спринцовка върху чистата, равна повърхност. Уверете се, че върхът не докосва нищо. Внимавайте да не натискате бутона.

(Бележка: след като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

е. Поставяне на иглата върху спринцовката

- Иглата е поставена в пластмасов контейнер, за да се запази стерилна.
- За да отворите пластмасовия контейнер, хванете късия, широк край в една ръка. С другата ръка хванете по-дългата част от контейнера.
- За да счупите печата, огънете по-широкия край надолу и нагоре, докато се счупи (вижте диаграма 13).

Диаграма 13



След като печатът се счупи, отстранете късия, широк край на пластмасовия контейнер. Иглата ще остане в по-дългата част на пакета.

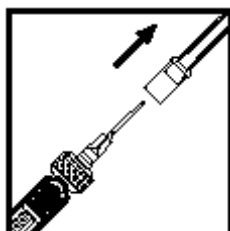
- Като държите иглата и контейнера в една ръка, вземете спринцовката и вкарайте върха ѝ в отвора на иглата.
- Съединете спринцовката с иглата, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, до крайно положение (вижте диаграма 14).

Диаграма 14



- Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте диаграма 15). Внимавайте да не огъвате или усуквате предпазителя, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 15



- Като държите спринцовката изправена, изгонете всички въздушни мехурчета, като леко натиснете буталото, докато всичият въздух излезе (вижте диаграма 16).

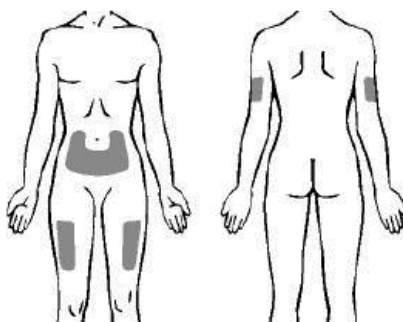
Диаграма 16



ж. Избор на място за инжектиране

- Трите препоръчвани инжекционни места за LIFMIOR са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема с изключение на областта с диаметър 5 cm около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте диаграма 17). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 17

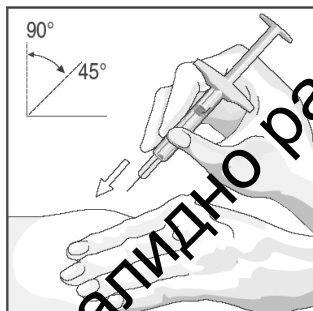


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. **НЕ** инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазисни лезии“).

3. Подготовка на мястото за инжектиране и инжектиране на разтвора LIFMIOR

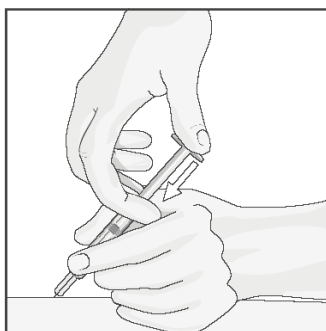
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира LIFMIOR, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **Не** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте диаграма 18). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 18



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте диаграма 19).

Диаграма 19



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кървене. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

и. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглите не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. Изхвърлете иглите и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с LIFMIOR.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

LIFMIOR 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
LIFMIOR 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Етанерцепт (Etanercept)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни), преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с LIFMIOR.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR
3. Как да използвате LIFMIOR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LIFMIOR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR (Вижте обратната страна)

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва

LIFMIOR е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. LIFMIOR действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) LIFMIOR може да се използва при умерен или тежък ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и умерен или тежък псориазис – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит LIFMIOR обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно, или в комбинация с метотрексат, LIFMIOR може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави LIFMIOR може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с

множество симетрични болезнени или отекли стави (например ръце, китки и ходила) LIFMIOR може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта. LIFMIOR се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор към (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR

Не използвайте LIFMIOR

- Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на LIFMIOR (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете LIFMIOR.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с LIFMIOR.
- **Инфекции/диабет:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Информирайте Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция, като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на LIFMIOR.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише LIFMIOR. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се

запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с LIFMIOR. Лечението с LIFMIOR може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате LIFMIOR.
- **Хепатит С:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с LIFMIOR, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми, като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на LIFMIOR.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали LIFMIOR е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като LIFMIOR трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Информирайте Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен LIFMIOR. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, приемащи LIFMIOR, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили LIFMIOR или други лекарства, действащи по същия начин както LIFMIOR, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи LIFMIOR, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате LIFMIOR. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Предпазителят на иглата е направен от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате LIFMIOR, ако този, който работи с покритието на иглата, или този, на когото ще се прилага LIFMIOR, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
Злоупотреба с алкохол: LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате LIFMIOR.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват LIFMIOR. Някои ваксини, като пероралната полиомиелитна ваксина, не трябва да се прилагат, докато се използва LIFMIOR. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ):** При пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА), лекувани с LIFMIOR, има случаи на ВЗЧ. Кажете на лекаря, ако детето получи коремни крампи и болки, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията.

Обикновено LIFMIOR не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и LIFMIOR

Информирайте лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате LIFMIOR с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили LIFMIOR по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително, в едно проучване се съобщава за проява на повече вродени дефекти, когато майката е приела LIFMIOR по време на бременност, в сравнение с майките, които не са приемали LIFMIOR или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката получава LIFMIOR по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе. Важно е да информирате детския лекар и другите медицински специалисти за употребата на LIFMIOR по време на бременността, преди на бебето да бъде приложена някаква ваксина (за повече информация вижте точка 2 „Ваксинации“).

Жените, използващи LIFMIOR, не трябва да кърмят, тъй като LIFMIOR преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на LIFMIOR да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате LIFMIOR

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на LIFMIOR е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предварително напълнената спринцовка се предлага с количество на активното вещество в дозова единица 25 mg и 50 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира LIFMIOR.

Плакетен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате LIFMIOR и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако LIFMIOR няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация LIFMIOR (10 mg, 25 mg или 50 mg).

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично или 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако LIFMIOR няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Начин и път на приложение

LIFMIOR се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

LIFMIOR може да се приема със или без храна или напитки.

Подробни указания как да се инжектира LIFMIOR са дадени в точка 7 „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“. Не смесвайте разтвора на LIFMIOR с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва LIFMIOR.

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате LIFMIOR

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден. Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на LIFMIOR

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече LIFMIOR. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показател за алергична реакция към LIFMIOR, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции**, като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения**, като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения**, като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака

- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност**, като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- **Признаци на рак:** Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото), като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове**, като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с LIFMIOR, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакции на инжекционното място (те не възникват толкова често след първия месец от лечението). Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервните на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“);

нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).

- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота, са сходни с тези описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да направите своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LIFMIOR

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до“ . Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 ° – 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовка от хладилника, **изчакайте приблизително 15 –30 минути, за да може разтворът на LIFMIOR в спринцовката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

LIFMIOR може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25 °C за ограничен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която LIFMIOR е изваден от хладилника, и датата, след която LIFMIOR трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в спринцовката. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. LIFMIOR е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LIFMIOR

25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Активното вещество в LIFMIOR е етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор, осигуряващ 25 mg етанерцепт.

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Активното вещество в LIFMIOR е етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,0 ml разтвор, осигуряващ 50 mg етанерцепт.

Другите съставки са захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда LIFMIOR и какво съдържа опаковката

25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

LIFMIOR се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв инжекционен разтвор (инжекционен разтвор). Всяка опаковка съдържа 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

LIFMIOR се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв инжекционен разтвор (инжекционен разтвор). Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)204 616161

Ísland
Iccopharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 355 11 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

Стъпка 2: Избор на място за инжектиране

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора LIFMIOR

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

Въведение

Следните указания обясняват как да се приготви и инжектира LIFMIOR. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или медсестра/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите на детето инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Разтворът LIFMIOR не трябва да се смесва с никакво друго лекарство преди употреба.

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

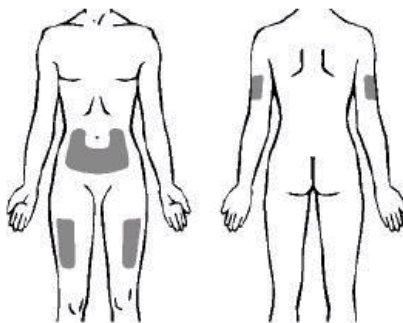
1. Подберете чиста, добре осветена равна работна повърхност.
2. Извадете картонената опаковка с предварително напълнените спринцовки с LIFMIOR от хладилника и я поставете върху равна работна повърхност. Като захванете един от ъглите на горната страна на подложката, издърпайте хартиеното покритие назад. Вземете една предварително напълнена спринцовка и един напоен със спирт тампон и ги поставете върху работната повърхност. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка с LIFMIOR. Загънете хартиеното покритие на подложката и върнете картонената опаковка с всички останали предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника. Моля, вижте точка 5 за указания как да съхранявате LIFMIOR. Ако имате някакви въпроси относно съхраняването, обърнете се към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за по-нататъшни указания.
3. **Трябва да изчакате 15 до 30 минути, за да може разтворът на LIFMIOR в спринцовката да достигне стайна температура. Не сваляйте предпазителя на иглата, докато оставите спринцовката да достигне стайна температура. Ако изчакате, докато разтворът достигне стайна температура, инжекцията може да бъде по-поносима за Вас. Не затопляйте LIFMIOR по никакъв друг начин (напр. не го затопляйте в микровълнова фурна или в гореща вода).**
4. Съберете допълнителните материали, които ще са Ви необходими за инжекцията. Те включват напоения със спирт тампон от кутията и малко памук или марля.
5. Измийте ръцете си със сапун и топла вода.
6. Проверете разтвора в спринцовката. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. LIFMIOR е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен

цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Стъпка 2: Избор на място за инжектиране

1. Трите препоръчвани инжекционни места за LIFMIOR с използване на предварително напълнена спринцовка са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 cm около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте диаграма 1). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 1



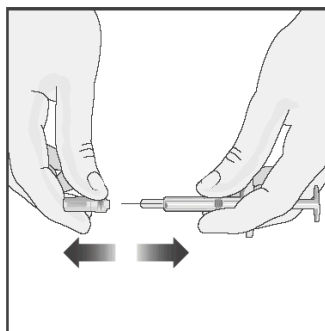
2. За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предишните инжекции.)
3. Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазични лезии“).

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора LIFMIOR

1. Избършете инжекционното място, където ще се инжектира LIFMIOR, с напоения със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **Не** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
2. Вземете предварително напълнената спринцовка от равната работна повърхност. Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката (вижте диаграма 2). **Внимавайте да не огъвате или усуквате предпазителя, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.**

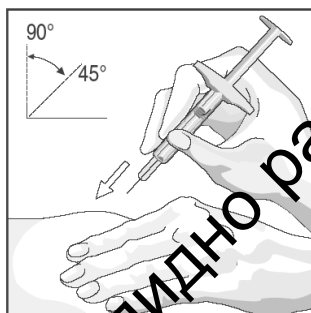
Когато свалите предпазителя на иглата, на върха на иглата може да забележите капка течност; това е нормално. Не докосвайте иглата и не допускате тя да докосне никаква повърхност. Не докосвайте и не почуквайте буталото. Това може да причини изтичане на течност.

Диаграма 2



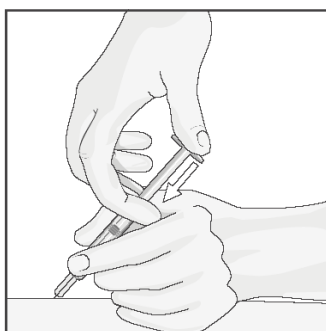
3. След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
4. С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте диаграма 3). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 3



5. Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте диаграма 4).

Диаграма 4



6. Когато спринцовката се изпразни, издърпайте иглата от кожата, като внимавате да я държите под същия ъгъл, под който сте я вкарали. На инжекционното място може да има леко кръвене. Можете да притиснете инжекционното място с малко памук или марля в продължение на 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, можете да превържете мястото за инжектиране с бинт.

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

- Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **НИКОГА** не поставяйте обратно предпазителя на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с LIFMIOR.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

LIFMIOR 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Етанерцепт (Etanercept)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни), преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с LIFMIOR.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните точки:

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR
3. Как да използвате LIFMIOR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LIFMIOR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на LIFMIOR (Вижте обратната страна)

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва

LIFMIOR е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. LIFMIOR действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) LIFMIOR може да се използва при умерен или тежък ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и умерен или тежък псориазис – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит LIFMIOR обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно, или в комбинация с метотрексат, LIFMIOR може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави LIFMIOR може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с

множество симетрични болезнени или отекли стави (например ръце, китки и ходила) LIFMIOR може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

LIFMIOR се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор към (или не са в състояние да приемат) фототерапия и друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR

Не използвайте LIFMIOR

- Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на LIFMIOR (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- Ако Вие или детето имате някаква вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете LIFMIOR.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с LIFMIOR.
- **Инфекции/диабет:** Информирайте на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Информирайте Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция, като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на LIFMIOR.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише LIFMIOR. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на

гърдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с LIFMIOR. Лечението с LIFMIOR може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате LIFMIOR.
- **Хепатит С:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с LIFMIOR, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми, като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на LIFMIOR.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали LIFMIOR е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като LIFMIOR трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Информирайте Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен LIFMIOR. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, приемащи LIFMIOR, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили LIFMIOR или други лекарства, действащи по същия начин както LIFMIOR, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи LIFMIOR, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате LIFMIOR. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Капачката на иглата на писалката MYCLIC е направена от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате LIFMIOR, ако този, който работи с капачката на иглата, или този, на когото ще се прилага LIFMIOR, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Злоупотреба с алкохол:** LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Информирайте Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали

Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате LIFMIOR.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват LIFMIOR. Някои ваксини, като пероралната полиомиелитна ваксина, не трябва да се прилагат, докато се използва LIFMIOR. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ):** При пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА), лекувани с LIFMIOR, има случаи на ВЗЧ. Кажете на лекаря, ако детето получи коремни крампи и болки, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията.

Обикновено LIFMIOR не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазисен артрит под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и LIFMIOR

Информирайте лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате LIFMIOR с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили LIFMIOR по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително, в едно проучване се съобщава за проява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала LIFMIOR по време на бременност, в сравнение с майките, които не са приемали LIFMIOR или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката получава LIFMIOR по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе. Важно е да информирате детския лекар и другите медицински специалисти за употребата на LIFMIOR по време на бременността, преди на бебето да бъде приложена някаква ваксина (за повече информация вижте точка 2 „Ваксинации“).

Жените, използващи LIFMIOR, не трябва да кърмят, тъй като LIFMIOR преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на LIFMIOR да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате LIFMIOR

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на LIFMIOR е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предписана Ви е разфасовка на LIFMIOR от 50 mg. Разфасовка на LIFMIOR от 25 mg се предлага за дозите от 25 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира LIFMIOR.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате LIFMIOR и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако LIFMIOR няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация LIFMIOR (10 mg, 25 mg или 50 mg).

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично или 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако LIFMIOR няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Начини на приложение

LIFMIOR се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

LIFMIOR може да се приема със или без храна или напитки.

Подробни указания как да се инжектира LIFMIOR са дадени в точка 7 „Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на LIFMIOR“. Не смесвайте разтвора на LIFMIOR с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва LIFMIOR.

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате LIFMIOR

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден. Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на LIFMIOR

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече LIFMIOR. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показател за алергична реакция към LIFMIOR, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции**, като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения**, като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения**, като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака

- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност**, като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- **Признаци на рак:** Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта, а възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото), като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове**, като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с LIFMIOR, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакции на инжекционното място (те не възникват толкова често след първия месец от лечението). Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервните на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“);

нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).

- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота, са сходни с тези описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LIFMIOR

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху предварително напълнената писалка MYCLIC след „Годен до“ . Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 ° – 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите предварително напълнена писалка от хладилника, **изчакайте приблизително 15-30 минути, за да може разтворът на LIFMIOR в писалката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

LIFMIOR може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25 °C за ограничен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която LIFMIOR е изваден от хладилника, и датата, след която LIFMIOR трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. LIFMIOR е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици,

различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LIFMIOR

Активната съставка в LIFMIOR е етанерцепт. Всяка предварително напълнена писалка MYCLIC съдържа 50 mg етанерцепт.

Другите съставки са захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда LIFMIOR и какво съдържа опаковката

LIFMIOR се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC) (разтвор за инжекция). Писалката MYCLIC съдържа бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 писалки и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 37 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 31 97 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za posredovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

7. Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на LIFMIOR

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжектиране на LIFMIOR

Стъпка 2: Избор на място за инжектиране

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора LIFMIOR

Стъпка 4: Изхвърляне на използваната писалка MYCLIC

Въведение

Следните указания обясняват как се използва писалката MYCLIC за инжектиране на LIFMIOR. Моля, внимателно прочетете указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви кажат как да си инжектирате LIFMIOR. Не се опитвайте да поставите инжекцията, докато не сте сигурни, че разбирате как да използвате правилно писалката MYCLIC. Ако имате въпроси за това как да поставите инжекцията, моля потърсете съдействие от Вашия лекар или медицинска сестра.

Диаграма 1

Предварително напълнената писалка MYCLIC

Зелен бутон за активиране



Срок на
годност

Прозрачно прозорче за
наблюдение

Стъпка 1: Подготовка за инжектиране на LIFMIOR

1. Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
2. Съберете нещата, които ще са Ви нужни за Вашата инжекция, и ги поставете върху избраната повърхност.
 - а. Една предварително напълнена писалка MYCLIC и един тампон, напоен със спирт (извадете ги от картонената кутия с писалките, която държите в хладилника). Не разклащайте писалката.

Един памучен тампон или марля

3. Проверете срока на годност (месец/година) върху писалката. Ако той е изтекъл, не използвайте писалката и се обърнете към Вашия фармацевт за съдействие.

Проверете разтвора в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. LIFMIOR е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

5. Не сваляйте бялата капачка на иглата и изчакайте приблизително 15 – 30 минути, за да оставите разтворът LIFMIOR в писалката да достигне до стайна температура. Ако изчакате, докато разтворът достигне стайна температура, инжекцията може да бъде по-поносима за Вас. Не затопляйте по никакъв друг начин. Винаги оставяйте писалката

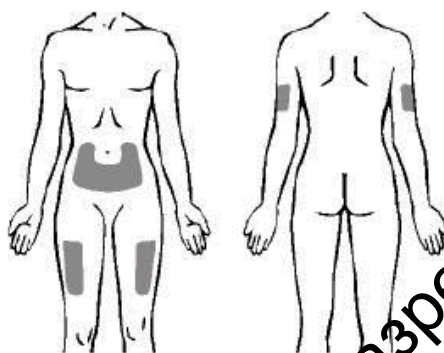
далеч от погледа и досега на деца.

Докато изчаквате разтворът в писалката да достигне стайна температура, прочетете Стъпка 2 (по-долу) и изберете място за инжектиране.

Стъпка 2: Избор на място за инжектиране (вижте диаграма 2)

1. Препоръчителното място за инжектиране е отпред в средата на бедрата. Ако предпочитате, можете да използвате и областта на корема, но внимавайте да изберете място най-малко на 5 cm от пъпа. Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може също да се използва и външната част на горната част на ръката.

Диаграма 2



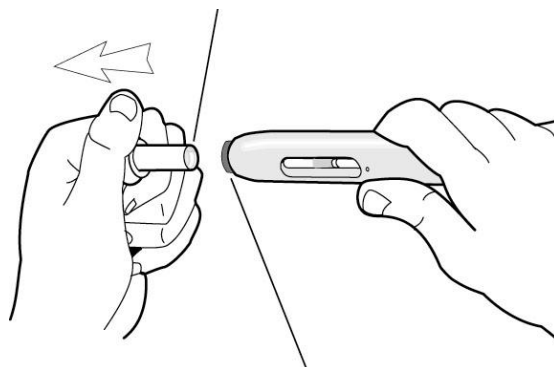
2. Всяка нова инжекция трябва да се поставя на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
3. Ако Вие имате псориазис, не трябва да инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата.

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора LIFMIOR

1. След като изчакате приблизително 15 – 30 минути, за да може разтворът в писалката да се затопли до стайна температура, измийте ръцете си със сапун и вода.
2. Почистете инжекционното място с тампон, напоен със спирт, чрез кръгообразно движение, и го оставете да се подсуши. Не докосвайте тази област повторно преди инжекцията.
3. Вземете писалката и отстранете бялата капачка на иглата, като я издърпате рязко (вижте диаграма 3). За да не повредите иглата вътре в писалката, избягвайте да огъвате бялата капачка на иглата, докато я отстранявате, и не я поставяйте обратно, след като вече веднъж сте я отстранили. След като отстраните капачката на иглата, ще видите лилав предпазител на иглата, който леко се подава извън ръба на писалката. Иглата ще остане защитена вътре в предпазителя, докато писалката бъде активирана. Не използвайте писалката, ако е била изпусната със свалена капачка на иглата.

Диаграма 3

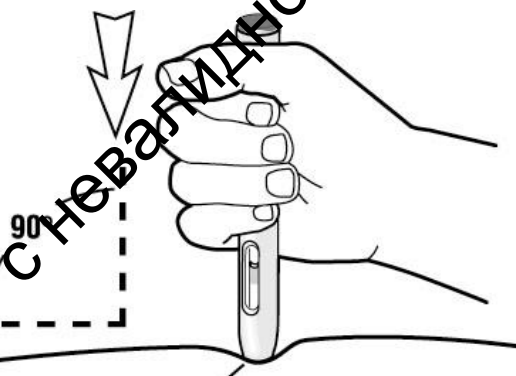
Бяла капачка на иглата



Лилав предпазител на иглата

4. Ако леко стиснете кожата около мястото на инжектиране с палеца и показалеца на свободната си ръка, инжекцията може да се постави по-лесно и да е по-малко болезнена.
5. Хванете писалката под прав ъгъл (90°) спрямо мястото на инжектиране. **Натиснете отворения край на писалката надолу към кожата си**, така че предпазителят да се скрие изцяло вътре в писалката. Ще забележите леко вдлъбване върху кожата си (вижте диаграма 4). Писалката може да се активира, само когато предпазителят на иглата е изцяло натиснат вътре в писалката.

Диаграма 4

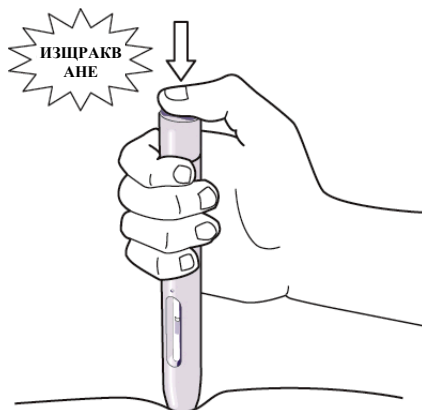


Предпазителят на иглата
изчезва вътре в писалката

6. Като натискате **здраво** писалката към кожата си, за да може предпазителят на иглата да се скрие изцяло вътре в писалката, **натиснете центъра на зеления бутон** върху писалката с палеца си, за да стартирате инжекцията (вижте диаграма 5). При натискане на центъра на бутона ще чуete изщракване. **Продължете да държите писалката плътно опряна в кожата Ви, докато чуete второ изщракване**, или в продължение на 10 секунди след първото изщракване (което от двете се случи първо).

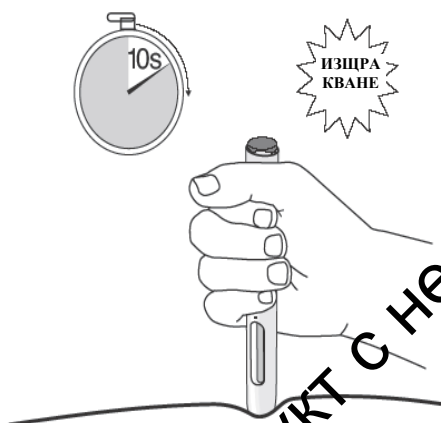
Бележка – Ако не можете да започнете инжектирането по описания по-горе начин, натиснете писалката по-силно към кожата си и отново натиснете зеления бутон.

Диаграма 5

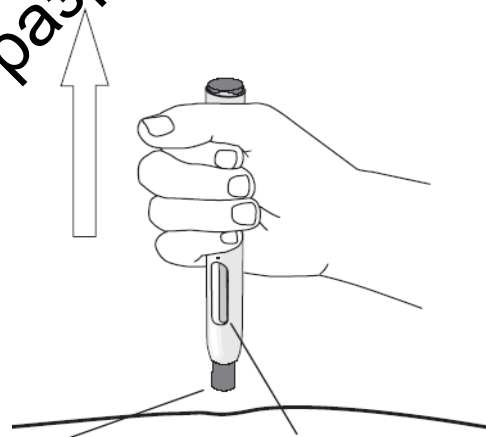


7. Когато чуete второто „изщракване“ (или, ако не чуete второ „изщракване“, след 10 секунди), Вашата инжекция е направена (вижте диаграма 6). Сега можете да вдигнете писалката от кожата си (вижте диаграма 7). Когато вдигате писалката, лилавият предпазител на иглата автоматично ще се удължи, за да покрие иглата.

Диаграма 6



Диаграма 7

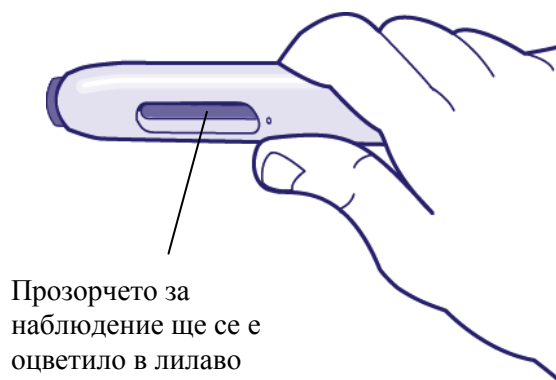


Лилавият предпазител на иглата се удължава, за да покрие иглата

Прозорчето за наблюдение ще се е оцветило в лилаво

8. Прозорчето за наблюдение на писалката сега трябва да е изцяло лилаво, което потвърждава, че дозата е инжектирана правилно (вижте диаграма 8). Ако прозорчето не е изцяло лилаво, върнете се към Вашата медицинска сестра или фармацевт за помощ, тъй като писалката може да не е инжектирала цялото количество разтвор на LIFMIOR. Не използвайте повторно писалката и не се опитвайте да използвате друга писалка без съгласието на Вашата медицинска сестра или фармацевт.

Диаграма 8



9. Ако забележите капка кръв на мястото на инжектиране, трябва да натиснете получен тампон или марля върху мястото на инжектиране в продължение на 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране.

Стъпка 4: Изхвърляне на използваната писалка MYCLIC

- Писалката е само за еднократна употреба – тя никога не трябва да се използва повторно. Изхвърлете използваната писалка според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Не се опитвайте отново да слагате капачката на писалката.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с LIFMIOR.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

LIFMIOR 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение Етанерцепт (Etanercept)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни), преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с LIFMIOR.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано на детето, за което се грижите. Не го прехвърляйте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните точки:

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR
3. Как да използвате LIFMIOR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LIFMIOR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR (Вижте обратната страна)

1. Какво представлява LIFMIOR и за какво се използва

LIFMIOR е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. LIFMIOR действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

LIFMIOR се предписва за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях

- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор към (или не са в състояние да приемат) фототерапия и друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LIFMIOR

Не използвайте LIFMIOR

- Ако детето, за което се грижите, е алергично към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на LIFMIOR (изброени в точка 6). Ако детето получи алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- Ако детето има или е в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- Ако детето има някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете LIFMIOR.

- **Алергични реакции:** Ако детето получи алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече LIFMIOR и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако детето развие нова инфекция или ще има някаква голяма хирургична намеса, лекарят може да поиска да проследи лечението с LIFMIOR.
- **Инфекции/диабет:** Информирайте Вашия лекар, ако детето има анамнеза за повтарящи се инфекции или страда от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Информирайте Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън европейския регион. Ако детето развие симптоми на инфекция, като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява детето за наличие на инфекции, след като детето прекрати употребата на LIFMIOR.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с LIFMIOR, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише LIFMIOR. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето някога е имало туберкулоза, или ако е било в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Информирайте Вашия лекар, ако детето има или някога е имало хепатит В. Вашият лекар трябва да изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди детето да започне лечение с LIFMIOR. Лечението с LIFMIOR може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате LIFMIOR.
- **Хепатит С:** Информирайте Вашия лекар, ако детето има хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с LIFMIOR, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако детето има признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на

потенциално животозаstrашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на LIFMIOR.

- **Нарушения на нервната система и очите:** Информирайте Вашия лекар, ако детето има множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали LIFMIOR е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Информирайте Вашия лекар, ако детето има анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като LIFMIOR трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Информирайте Вашия лекар, ако детето има или някога е имало лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да му бъде приложен LIFMIOR. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, приемащи LIFMIOR, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили LIFMIOR или други лекарства, действащи по същия начин както LIFMIOR, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи LIFMIOR, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако детето получи някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Информирайте Вашия лекар, ако детето е изложено на варицела, докато използва LIFMIOR. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** LIFMIOR не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако детето, за което се грижите, има анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** LIFMIOR не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако детето, за което се грижите, има грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Информирайте Вашия лекар, ако детето има диабет или приема лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали детето има нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приема LIFMIOR.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват LIFMIOR. Някои ваксини, като пероралната полиомиелитна ваксина, не трябва да се прилагат, докато се използва LIFMIOR. Моля, консултирайте се с лекаря на Вашето дете, преди детето да приеме някакви ваксини.
- **Възпалително заболяване на червата (ВЗЧ):** При пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА), лекувани с LIFMIOR, има случаи на ВЗЧ. Кажете на лекаря, ако детето получи коремни крампи и болки, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията.

Обикновено LIFMIOR не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазис под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и LIFMIOR

Информирайте лекаря или фармацевта, ако детето приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря на детето. Детето не трябва да приема LIFMIOR с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

LIFMIOR трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили LIFMIOR по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително, в едно проучване се съобщава за проява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала LIFMIOR по време на бременност, в сравнение с майките, които не са приемали LIFMIOR или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката получава LIFMIOR по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе. Важно е да информирате детския лекар и другите медицински специалисти за употребата на LIFMIOR по време на бременността, преди на бебето да бъде приложена някаква ваксина (за повече информация вижте точка 2 „Ваксинации“).

Жените, използващи LIFMIOR, не трябва да кърмят, тъй като LIFMIOR преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на LIFMIOR да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате LIFMIOR

Употреба при деца и юноши

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на LIFMIOR е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Флаконът от 10 mg е за деца, на които е предписана доза от 10 mg или по-малко. Всеки флакон трябва да се използва еднократно за един пациент и всеки остатък от разтвора трябва да се изхвърли.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично или 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg LIFMIOR на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако LIFMIOR няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на приложение

LIFMIOR се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

LIFMIOR може да се приема със или без храни или напитки.

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготвя и инжектира LIFMIOR са дадени в точка 7 „Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR“.** Не смесвайте разтвора на LIFMIOR с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва LIFMIOR.

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR

Ако сте използвали повече от необходимата доза LIFMIOR (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате LIFMIOR

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайните дни. Ако не си спомните до деня, в който трябва да се направи следващата инжекция, не приемайте двойна доза (2 дози в един и същи ден), а да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на LIFMIOR

Вашите симптоми може да се появят отново след спрване.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако детето получи някое от следните оплаквания, не му прилагайте повече LIFMIOR. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене или внезапно почервявяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Ако детето получи някой от по-горните симптоми, то може да развива алергична реакция към LIFMIOR, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, детето може да се нуждае от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции**, като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите на детето
- Признаци на **кръвни нарушения**, като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения**, като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност**, като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или около устните
- **Признаци на рак:** Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта, а възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото), като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, висока температура, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове**, като болка, треска, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар или заведете детето в спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с IMFiOR, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакции на инжекционното място (те не възникват толкова често след първия месец от лечението). Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“).

- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота, са сходни с тези описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LIFMIOR

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Преди приготвяне на разтвора LIFMIOR, LIFMIOR може да се съхранява извън хладилника при температура не повече от 25 °C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. LIFMIOR трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която LIFMIOR е изваден от хладилника, и датата, след която LIFMIOR трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника). Този нов срок на годност не трябва да надхвърля срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

След приготвяне на разтвора LIFMIOR се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа при съхранение при температура до 25 °C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен до бледожълт или блеодокафяв, без никакви бучици, люспички или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LIFMIOR

Активната съставка в LIFMIOR е етанерцепт. Всеки флакон от LIFMIOR 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрична употреба съдържа 10 mg етанерцепт. След разтваряне разтворът съдържа 10 mg/ml етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол (E421), захароза и трометамол.

Разтворител: Вода за инжекции.

Как изглежда LIFMIOR и какво съдържа опаковката

LIFMIOR 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрична употреба се предлага като бял прах с разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция). Всяка опаковка съдържа 4 флакона, 4 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 4 игли, 4 адаптера за флакон и 8 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Великобритания

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616 661

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 40 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за приготвяне и инжектиране на LIFMIOR

Тази точка е разделена на следните подточки:

- а. Въведение
- б. Подготовка за инжекция
- в. Подготовка на дозата от LIFMIOR за инжектиране
- г. Прибавяне на разтворител
- д. Изтегляне на разтвора LIFMIOR от флакона
- е. Поставяне на иглата върху спринцовката
- ж. Избор на място за инжектиране
- з. Подготовка на мястото за инжектиране и инжектиране на разтвор LIFMIOR
- и. Изхвърляне на материалите

а. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира LIFMIOR. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Точната техника на инжектиране и количеството, което трябва да приложите на детето, ще Ви бъдат указани от лекаря на Вашето дете или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите на детето инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с никакво друго лекарство. Вижте точка 5 за указания за съхранение на LIFMIOR.

б. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена равна работна повърхност.
- Гнездото с дозата трябва да съдържа нещата, изброени по-долу. (Ако не е така, не използвайте гнездото с дозата и се консултирайте с Вашия фармацевт). Използвайте само изброените неща. **НЕ** използвайте друга спринцовка.

1 флакон LIFMIOR

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител (вода за инжекции)

1 игла

1 адаптер за флакон

2 тампона, напоени със спирт

- Проверете сроковете на годност, както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

в. Подготовка на дозата от LIFMIOR за инжектиране

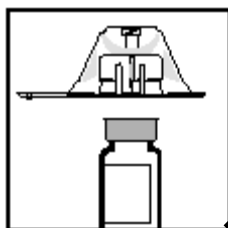
- Отстранете съдържанието на гнездото.
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона LIFMIOR (вижте диаграма 1). **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около горната част на флакона.

Диаграма 1

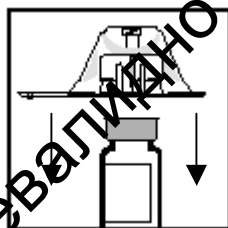


- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона LIFMIOR. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.
- Поставете флакона изправен върху чиста, равна повърхност.
- Отстранете хартиеното покритие от пакета с адаптера на флакон.
- Поставете адаптера на флакона върху флакона с LIFMIOR, без да го изваждате от пластмасовия пакет, така че шипът на адаптера на флакона да съвпадне с шипъра на повдигнатото кръгче върху запушалката на флакона (вижте диаграма 2).
- Дръжте флакона здраво върху равната повърхност с едната ръка. С другата ръка натиснете **СИЛНО ПРАВО НАДОЛУ** пакета с адаптера, докато почувствате, че шипът на адаптера пробива запушалката на флакона и **УСЕТИТЕ И ЧУТЕ, ЧЕ РЪБЪТ НА АДАПТЕРА БЛОКИРА НА МЯСТО** (вижте диаграма 3). **НЕ** натискайте адаптера надолу под ъгъл (вижте диаграма 4). Важно е шипът на адаптера на флакона да пробие докрай запушалката на флакона.

Диаграма 2

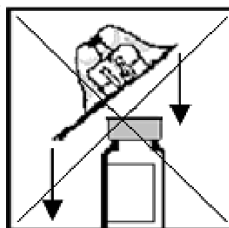


Диаграма 3



ПРАВИЛНО

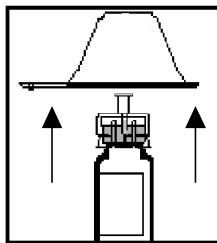
Диаграма 4



НЕПРАВИЛНО

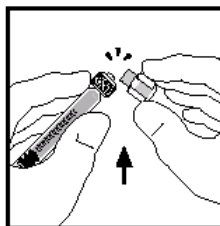
- Като държите флакона с една ръка, отстранете пластмасовата опаковка от адаптера на флакона (вижте диаграма 5).

Диаграма 5



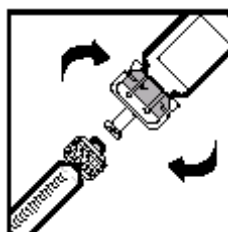
- Отстранете предпазното покритие от върха на спринцовката, като счупите бялата капачка по перфорацията. За тази цел хванете пръстена на бялата капачка, като същевременно стиснете края на бялата капачка с другата ръка и го огънете надолу и нагоре, докато се счупи (вижте диаграма 6). **НЕ отстранявайте белия пръстен, който остава на спринцовката.**

Диаграма 6



- Не използвайте спринцовката, ако перфорацията между върха и пръстена е вече нарушена. Започнете отново с друго гнездо с доза.
- Като държите стъкления цилиндър на спринцовката (а не белия пръстен) в едната ръка и адаптера на флакона (а не самия флакон) в другата, съединете спринцовката и адаптера на флакона, като вкарате върха в отвора и завъртете в посока на часовниковата стрелка до крайно положение (вижте диаграма 7).

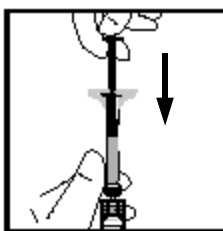
Диаграма 7



г. Прибавяне на разтворител

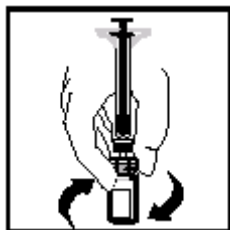
- Като държите флакона изправен върху равната повърхност, натиснете буталото МНОГО БАВНО, докато всичкият разтворител е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте диаграма 8).
- След като разтворителят се прибави към дозата LIFMIOR, буталото може да се изтегли само нагоре. Това се дължи на външното налягане и не бива да Ви притеснява.

Диаграма 8



- Докато спринцовката все още е съединена, внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте диаграма 9). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пена във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте LIFMIOR, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друго гнездо с доза.

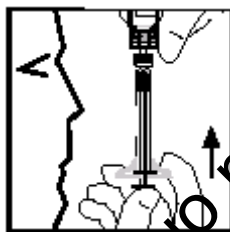
Диаграма 9



д. Изтегляне на разтвора LIFMIOR от флакона

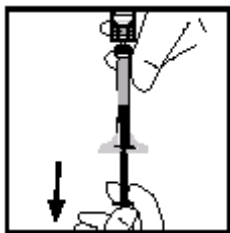
- Лекарят или неговия/нейния асистент трябва да Ви даде инструкции за необходимото количество разтвор, което трябва да бъде изтеглено от флакона. Ако лекарят не Ви е инструктирал, моля, свържете се с него.
- Докато спринцовката все още е съединена с флакона и адаптера на флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Изтласкайте буталото до край в спринцовката (вижте диаграма 10).

Диаграма 10



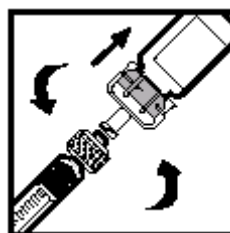
- След това бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте диаграма 11). Вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете. След като изтеглите дозата LIFMIOR от флакона, в спринцовката може да остане малко въздух. Не се притеснявайте, тъй като ще го отстраните на по-късен етап.

Диаграма 11



- Като държите флакона обърнат обратно, отвийте спринцовката от адаптера на флакона, като я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка (вижте диаграма 12).

Диаграма 12

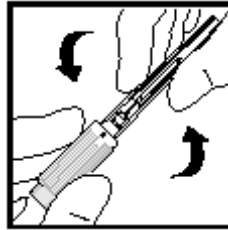


- Поставете напълнената спринцовка върху чистата, равна повърхност. Уверете се, че върхът не докосва нищо. Внимавайте да не натискате буталото.

е. Поставяне на иглата върху спринцовката

- Иглата е поставена в пластмасов контейнер, за да се запази стерилна.
- За да отворите пластмасовия контейнер, хванете късия, широк край в една ръка. С другата ръка хванете по-дългата част от контейнера.
- За да счупите печата, огънете по-широкия край надолу и нагоре, докато се счупи (вижте диаграма 13).

Диаграма 13



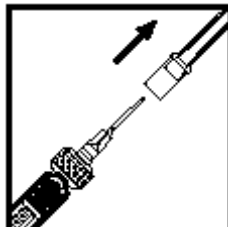
- След като печатът се счупи, отстранете късия, широк край на пластмасовия контейнер.
- Иглата ще остане в по-дългата част на пакета.
- Като държите иглата и контейнера в една ръка, вземете спринцовката и вкарайте върха ѝ в отвора на иглата.
- Съединете спринцовката с иглата, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, до крайно положение (вижте диаграма 14).

Диаграма 14



- Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте диаграма 15). Внимавайте да не огъвате или усуквате предпазителя, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 15



- Като държите спринцовката изправена, изгонете всички въздушни мехурчета, като леко натиснете буталото, докато всичият въздух излезе (вижте диаграма 16).

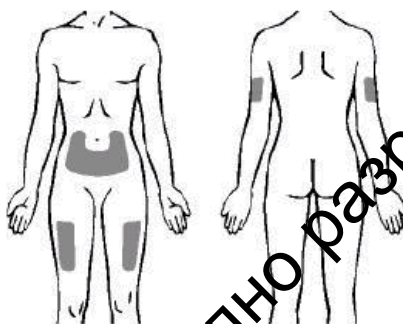
Диаграма 16



ж. Избор на място за инжектиране

- Трите препоръчвани инжекционни места за LIFMIOR са: (1) отпред в средата на бедрата, (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 cm около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте диаграма 17). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 17

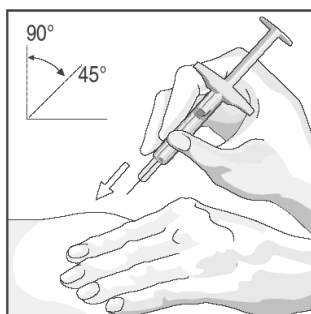


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. **НЕ** инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако детето има псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориайтчни лезии“).

3. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора LIFMIOR

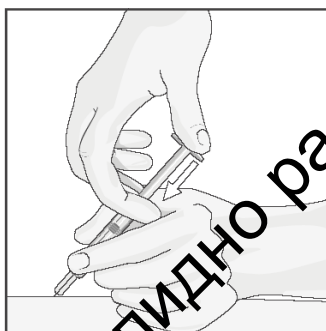
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира LIFMIOR, с нов напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **Не** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив. С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте диаграма 18). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 18



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте диаграма 19).

Диаграма 19



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кървене. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

и. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглите не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. Изхвърлете иглите и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с LIFMIOR.