

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje etanerceptum 25 mg.

Etanercept je fúzní protein lidského receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovarií čínského křečika (CHO). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je $1,7 \times 10^6$ jednotek/mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

Prášek je bílý. Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých v případech, kdy po podání jiných chorobu modifikujících léků včetně methotrexátu (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

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

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

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

Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba psoriatické artritidy u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba artritidy spojené s entezitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

Přípravek LIFMIOR nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. LIFMIOR prokázal fyzické funkční zlepšení u pacientů s psoriatickou artritidou a rentgenologicky měřitelné snížení míry progrese poškození periferních kloubů u pacientů se symetrickými polyartikulárními podtypy choroby.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

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

Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

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

Ložisková psoriáza

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

Ložisková psoriáza u dětí

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Rheumatoidní artritida

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

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

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

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

doby nevykazuje odpověď.

Ložisková psoriáza

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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Nevyžaduje se úprava dávek.

Starší osoby

Nevyžaduje se žádná úprava dávek. Dávkování a způsob podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem LIFMIOR, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U dětí mladších 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku LIFMIOR aplikovatelné.

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Sepse nebo riziko sepse.

Léčba přípravkem LIFMIOR nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků mají být zřetelně zaznamenány (nebo uvedeny) obchodní název a číslo šarže v záznamu pacienta.

Infekce

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

Při používání přípravku LIFMIOR byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza (viz bod 4.8). Příčinou těchto infekcí byly bakterie, mykobakterie, plísně, viry a parazité (včetně protozoí). V některých případech, obzvláště u plísňových a dalších oportunních infekcí, nebyly tyto infekce rozpoznány, což vedlo k opožděnému nasazení příslušné léčby a někdy k úmrtí. Při vyšetření pacientů na přítomnost infekce je třeba brát v úvahu riziko pacienta vzhledem k významným oportunním infekcím (např. expozice endemickým mykózám).

Pacienty, u kterých se v průběhu podávání přípravku LIFMIOR rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek LIFMIOR vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce nebo stavy, které mohou vytvářet dispozici k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

Tuberkulóza

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

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

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

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

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčeni souběžně antagonisty TNF včetně přípravku LIFMIOR, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Patří sem i zprávy o reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli anti-HBc pozitivní, avšak HBsAg negativní. Před zahájením léčby přípravkem LIFMIOR se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem, který je odborníkem v léčbě hepatitidy B. Při podávání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří byli v minulosti infikováni HBV, je třeba opatrnosti. Tito pacienti musí být po celou dobu léčby a několik týdnů po jejím ukončení sledováni na známky a příznaky aktivní infekce HBV. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o léčbě HBV infikovaných pacientů antivirovou terapií společně s terapií antagonisty TNF. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem LIFMIOR ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

Zhoršení hepatitidy C

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

Současná léčba s anakinrou

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

Současná léčba s abataceptem

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

Alergické reakce

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

Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF, včetně přípravku LIFMIOR, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 9 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem LIFMIOR nebylo pozorováno žádné potlačení opožděné přecitlivělosti nebo hladiny imunoglobulinů nebo změny počtu periferních buněčných populací.

U dvou pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se rozvinula infekce varicely se známkami a příznaky septické meningitidy, která byla vyléčena bez následků. Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí dočasně přerušit léčení přípravkem LIFMIOR a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

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

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)

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

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

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící úmrtím, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie $\leq$ 18 let), včetně přípravku LIFMIOR. Lymfomy tvořily přibližně polovinu případů. Ostatní případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly vzácné, s imunosupresí typicky spojené malignity. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených antagonisty TNF nelze vyloučit.

Karcinomy kůže

U pacientů léčených antagonisty TNF, včetně přípravku LIFMIOR, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly v postmarketingovém období velmi zřídka hlášeny případy Merkelova buněčného karcinomu. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik karcinomu kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Ze společných výsledků kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno více případů NMSC u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

Očkování

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

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii 184 pacientů s psoriatickou artritidou dostalo ve 4. týdnu této multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali LIFMIOR, byla schopna vykazat účinnou imunitní odpověď B – lymfocytů na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, ale titry byly v úhrnu nižší než u pacientů, kteří dostávali placebo. Několik pacientů mělo dvojnásobně vyšší titry v porovnání s pacienty, kteří nedostávali LIFMIOR. Klinický význam tohoto jevu není známý.

Tvorba autoprotilátek

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

Hematologické reakce

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

Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zaznamenány demyelinizační poruchy CNS (viz bod 4.8). Dodatečně byly vzácně hlášeny případy periferní demyelinizační polyneuropatie (včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů). Přestože nebyly provedeny klinické studie podávání přípravku LIFMIOR pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování

podávání přípravku LIFMIOR pacientům se stávající nebo nově objevenou demyelinizační poruchou nebo pacientům, u nichž je možno uvažovat o zvýšeném riziku rozvoje demyelinizační poruchy, je třeba pečlivě vyhodnotit možná rizika a výhody terapie, včetně neurologického posouzení.

Kombinovaná terapie

Ve dvouleté kontrolované klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace přípravku LIFMIOR a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku LIFMIOR byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný LIFMIOR nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku LIFMIOR v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla sledována.

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

Renální a jaterní nedostatečnost

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

Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku LIFMIOR u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravky LIFMIOR. Vzácně (< 0,1 %) byly také hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, a to včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez známého preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů byli mladší 50 let. Dvě rozsáhlé klinické studie hodnotící podávání přípravku LIFMIOR při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR.

Alkoholická hepatitida

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

Wegenerova granulomatóza

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

Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

s důrazem na výskyt infekcí.
Pediatrická populace

Očkování

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba s anakinrou

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

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

Současná léčba s abataceptem

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

Současná léčba se sulfasalazinem

V klinické studii na dospělých pacientech, kteří dostávali pevně stanovené dávky sulfasalazinu, ke kterým byl přidán LIFMIOR, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem LIFMIOR nebo samotným sulfasalazinem. Klinický význam této interakce není známý. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní.

Žádné interakce

V klinických studiích při podávání přípravku LIFMIOR s glukokortikoidy, salicyláty (kromě sulfasalazinu), nesteroidními protizánětlivými látkami (NSAID), analgetiky nebo methotrexátem nebyly pozorovány žádné interakce. Pokyny ohledně vakcinace viz bod 4.4 Očkování.

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány ve studiích s methotrexátem, digoxinem ani s warfarinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a 3 týdny po ukončení léčby přípravkem LIFMIOR.

Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Účinky etanerceptu na výsledek těhotenství byly hodnoceny ve dvou observačních kohortových studiích. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v jedné observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu (n = 370) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF (n = 164) (adjustovaný poměr šancí [odds ratio] 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Nejčastěji hlášené typy závažných vrozených vad se shodovaly s těmi nejčastěji hlášenými u běžné populace a nebyl identifikován žádný

zvláštní obraz abnormalit. Studie nezjistila vyšší míru spontánního potratu, porodu mrtvého plodu nebo menších malformací. V jiné observační mezinárodní registrové studii, která porovnávala riziko nežádoucího výsledku těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dní těhotenství ($n = 425$) a u žen vystavených nebiologickým lékům ($n = 3\,497$), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných vrozených vad (neadjustovaný poměr šancí [OR] = 1,22, 95% CI: 0,79–1,90; adjustovaný OR = 0,96, 95% CI: 0,58–1,60 po adjustaci z hlediska země, onemocnění matky, parity, věku matky a kouření v časně fázi těhotenství). Z této studie nevyplynulo ani zvýšené riziko menších vrozených vad, předčasného porodu, porodu mrtvého plodu nebo infekcí v průběhu prvního roku života u kojenců narozených ženám, které byly během těhotenství vystaveny etanerceptu. Přípravek LIFMIOR se smí během těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru novorozenců narozených pacientkám léčeným během těhotenství přípravkem LIFMIOR. Klinický dopad této skutečnosti není znám, u novorozenců však může existovat zvýšené riziko infekce. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku LIFMIOR matce se obecně nedoporučuje.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otoky, svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek LIFMIOR, působí na imunitní systém a jejich podávání může ovlivnit přirozenou ochranu organismu proti infekcím a vzniku malignit. Závažné infekce postihují méně než 1 ze 100 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR se také vyskytla hlášení o různých typech malignit včetně karcinomu prsu, plic a lymfatických uzlin (lymfom).

Byly také hlášeny případy závažných hematologických, neurologických a autoimunitních reakcí. Mezi ně také patří vzácná hlášení pancytopenie a velmi vzácného výskytu aplastické anemie. Při podávání přípravku LIFMIOR se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže)*		Závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, bakteriální artritidy, sepse a parazitárních infekcí)*	Tuberkulóza, oportunní infekce (včetně invazivních plísňových, protozoálních, bakteriálních, atypických mykobakteriálních, virových infekcí a legionelózy)*		Reaktivace hepatitidy B, listerióza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Prancytopenie*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)*
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoantilátok*	Vaskulitida (včetně vaskulitidy s prozánětlivými anti-neutrofilními cytoplazmatickými protilátkami)	Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmu), sarkoidóza		Zhoršení příznaků dermatomyositidy
Poruchy nervového systému				Demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované demyelinizační stavy, jako např. zánět n. opticus nebo transversální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační		

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

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 4114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem LIFMIOR přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční aktivním komparátorem kontrolované studii, bylo zjištěno sto dvacet devět (129) nových maligních nádorů různých typů. Zjištěná míra incidence v těchto studiích byla

podobná očekávaná incidence v obdobném vzorku běžné populace. V klinických studiích zahrnujících 240 pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvající déle než 2 roky bylo u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo ve dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích v trvání až 2,5 roku hlášeno 30 maligních nádorů a 43 nemelanomových karcinomů kůže.

V klinických studiích zahrnujících 7 416 pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo celkem hlášeno 18 lymfomů.

Zprávy o různých maligních nádorech (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) byly rovněž získány v postmarketingovém období (viz bod 4.4).

Reakce v místě aplikace injekce

Ve srovnání s placebem měli pacienti s revmatickými chorobami léčení přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší incidence reakcí v místě aplikace injekce (36 % versus 9 %). Lokální reakce byly pozorovány obvykle během prvního měsíce podávání. Přetrvávaly v průměru přibližně 3–5 dnů. Většina lokálních reakcí po injekci přípravku LIFMIOR nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s 3,4 % pacientů léčených placebem.

Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích nebyla pozorována zvýšená incidence vážných infekcí (fatálních, život ohrožujících nebo vyžadujících hospitalizaci nebo podání intravenózních antibiotik). Závažné infekce se vyskytly u 6,3% pacientů s revmatoidní artritidou, léčených přípravkem LIFMIOR až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémií, bronchitidu, bursitidu, celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, hrtanové vředy, infekce dutiny ústní, osteomyelitidu, otitidu, peritonitidu, pneumonii, pyelonefritidu, sepsi, septickou artritidu, sinusitidu, infekce kůže, vředy na kůži, infekce močových cest, vaskulitidu a infekce ran. Ve dvouleté aktivním komparátorem kontrolované studii, kde byli pacienti léčení buď jenom přípravkem LIFMIOR, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku LIFMIOR s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zahrnovaly celulitidu, gastroenteritidu, pneumonii, cholecystitidu, osteomyelitidu, gastritidu, apendicitidu, streptokokovou fasciitidu, myositidu, septický šok, divertikulitidu a absces. Ve dvojité zaslepených i otevřených studiích u pacientů s psoriatickou artritidou byla u jednoho pacienta hlášena závažná infekce (pneumonie).

Během používání přípravku LIFMIOR byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří současně měli takové choroby jako např. diabetes, městnavé srdeční selhání, aktivní nebo chronickou infekci v anamnéze (viz bod 4.4). Terapie přípravkem LIFMIOR může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním přípravku LIFMIOR byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitárních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listerie* a *Legionelly*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů léčených přípravkem LIFMIOR 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-roků. V postmarketingovém používání tvořily invazivní plísňové infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísňové infekce zahrnovaly *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísňové infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu případů s fatálním zakončením tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísňovými infekcemi a aspergilózou (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky séra léčených dospělých pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprotilátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo vyšší procento pacientů (11 %) s nově vyvinutými pozitivními protilátkami ($\geq 1:40$) než ve skupině léčené placebem (5 %). Vyšší procento pacientů s nově vyvinutými protilátkami proti anti-dvouvláknové DNA bylo také stanoveno radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem LIFMIOR na rozvoj autoimunních onemocnění není znám.

Vzácně se u některých pacientů, včetně pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem, vyskytly případy vzniku autoprotilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo exantémem, které klinicky a biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

Pancytopenie a aplastická anemie

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, některé z nich s fatálním koncem (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,06 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění 0,47 % (četnost „méně časté“). V postmarketingových hlášeních bylo zaznamenáno intersticiální onemocnění plic (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některá z nich byla fatální.

Současná léčba s anakinrou

Ve studiích bylo u dospělých pacientů léčených současně přípravkem LIFMIOR a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem LIFMIOR, a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod $1000/\text{mm}^3$). U jednoho pacienta s neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

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

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62 %) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 – 17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení přípravkem LIFMIOR (čas I otevřená fáze) a frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12 měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podáváním přípravku LIFMIOR u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou a většinou byly mírné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u 69 pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčených po 3 měsíce přípravkem LIFMIOR než u 349 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Zahrnovaly bolesti hlavy (19 % pacientů, tj. 1,7 NÚ/pac./rok), nevolnost (9 %, tj. 1,0 NÚ/pac./rok), bolest břicha (19 %, 0,74 NÚ/pac./rok) a zvracení (13 %, 0,74 NÚ/pac./rok).

V klinických studiích s juvenilní idiopatickou artritidou byla 4 hlášení syndromu aktivace makrofágů.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávkou. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg přípravku LIFMIOR 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tumor nekrotizující faktor (TNF) je dominantním cytokinem v zánětlivém procesu revmatoidní artritidy. Zvýšené hladiny TNF byly také nalezeny v synovii a psoriatických placích u pacientů s psoriatickou artritidou a v séru i synoviální tkáni u pacientů s ankylozující spondylitidou. U ložiskové psoriázy vede infiltrace zánětlivými buňkami, včetně T-lymfocytů, ke zvýšení hladin TNF v psoriatických lézích v porovnání s jeho hladinami v nezasazené kůži. Etanercept je kompetitivním inhibitorem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané nebo ve volné formě. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Studie hodnotila 234 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhala předchozí terapie minimálně jedním, ale ne více než čtyřmi chorobu modifikujícími léky (DMARD). Přípravek LIFMIOR v dávkách 10 mg nebo 25 mg nebo placebo byly 2x týdně subkutánně podávány po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců. Výsledky této kontrolované studie byly vyjádřeny v procentech zlepšení revmatoidní artritidy s použitím kritérií odpovědi podle ACR (American College of Rheumatology).

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

Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené

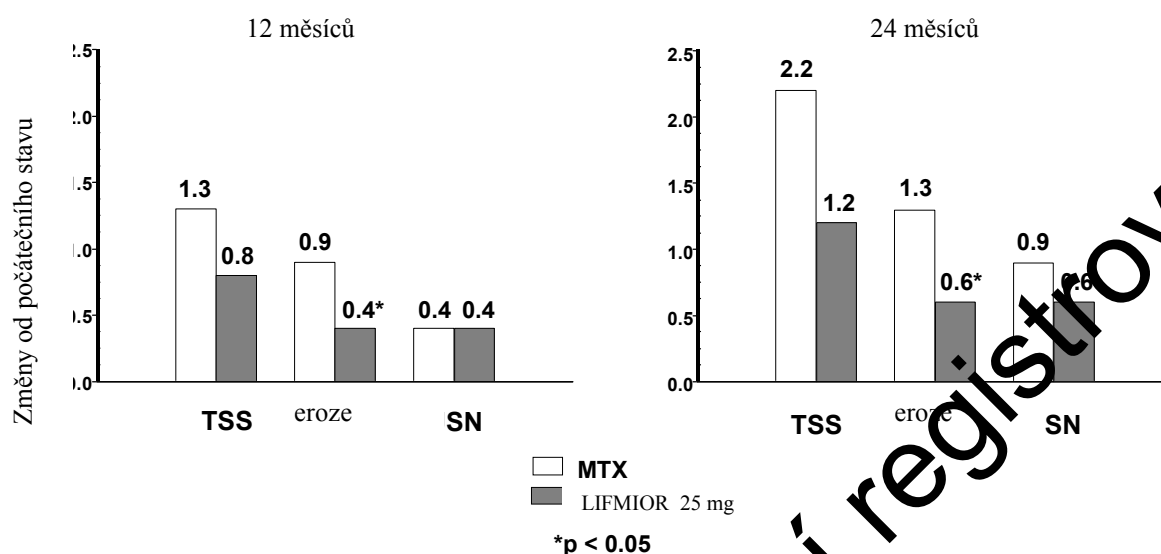
přípravkem LIFMIOR se klinická odpověď obvykle dostavila během 1-2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg přípravku LIFMIOR byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem LIFMIOR byly signifikantně lepší než podávání placeba ve všech ukazatelích kritérií ACR, jakož i v dalších ukazatelích aktivity revmatoidní artritidy, které nebyly součástí hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR, jako např. ranní ztuhlost. V průběhu klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

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

Účinnost přípravku LIFMIOR byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než tři roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. LIFMIOR byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2× týdně po dobu až 24 měsíců. Dávky methotrexátu byly zvyšovány od 7,5 mg/týden až maximálně na 20 mg/týden po dobu prvních 8 týdnů studie a pokračovaly až 24 měsíců. Klinické zlepšení, včetně nástupu účinku do 2 týdnů při dávkách přípravku LIFMIOR 25 mg, bylo podobné tomu, jež bylo pozorováno u předchozích studií, a přetrvávalo až 24 měsíců. Při zahájení měli pacienti střední stupeň neschopnosti s průměrným skóre HAQ 1,4-1,5. Léčba přípravkem LIFMIOR 25 mg vedla po 12 měsících k podstatnému zlepšení a k dosažení normálního skóre HAQ (méně než 0,5) u 44 % pacientů. Tento přínos přetrvával ve 2. roce studie.

V této studii byly radiograficky vyhodnoceny strukturální změny kloubů a byly vyjádřeny jako změna TSS (Total Sharp Score) a jeho komponenty, tj. skóre erozí a Joint Space Narrowing (JSN) Score. Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. LIFMIOR v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících LIFMIOR v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem LIFMIOR v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

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



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

Pacienti léčení kombinací LIFMIOR a methotrexát měli signifikantně vyšší odpovědi ACR 20, ACR 50 a ACR 70 a zlepšení ve skóre DAS 28 a HAQ po 24 i po 52 týdnech než pacienti ve skupinách léčených monoterapií jedné z látek (výsledky jsou uvedeny v tabulce níže). Signifikantní výhody pro přípravek LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

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

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexát (n = 231)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remise ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Základní	1,7	1,7	1,6
52. týden	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

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

b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

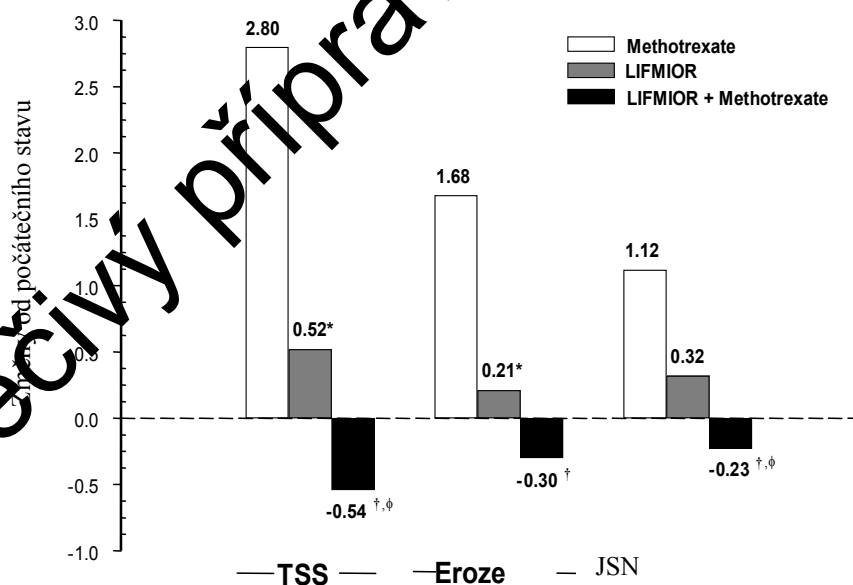
c: Remise je definována jako DAS <1,6

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

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

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

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



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

LIFMIOR.

Signifikanční výhody pro přípravek LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem LIFMIOR v porovnání s monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

V analýze, v níž všichni pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu ze studie odešli, byli považováni za pacienty s progresí, bylo ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS = 0,5) v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem LIFMIOR a samotným methotrexátem (62 % a 50 % a 36 %, $p < 0,05$). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ($p < 0,05$). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčby ve studii, byly podíly pacientů bez progresu v jednotlivých skupinách 78 %, 70 % a 61 %.

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

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii na 205 pacientech s psoriatickou artritidou. Pacienti byli ve věku mezi 18 a 70 lety a měli aktivní psoriatickou artritidu (minimálně 3 oteklé klouby a minimálně 3 bolestivé klouby) nejméně v některé z následujících forem: (1) Distanční interfalangeální postižení (DIP); (2) Polyartikulární artritida (absence revmatoidních uzlíků a přítomnost psoriázy); (3) Arthritis mutilans; (4) Asymetrická psoriatická artritida; (5) Ankylóza podobná spondylitidě. Pacienti také měli psoriatická ložiska o minimálním průměru 2 cm a větším. Pacienti byli předtím léčeni nesteroidními antirevmatiky (86 %), DMARD (80 %) a kortikosteroidy (24 %). Pacienti, kteří byli současně léčeni methotrexátem (alespoň 2 měsíce), mohli pokračovat při stabilním dávkování methotrexátu ≤ 25 mg/týden. Dávky 25 mg přípravku LIFMIOR (podloženo studiemi na stanovení dávek na pacientech s revmatoidní artritidou) nebo placebo byly podávány subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců. Na konci dvojitě zaslepené studie mohli pacienti vstoupit do rozšířené dlouhodobé otevřené studie v celkové délce až 2 roky.

Klinické odpovědi byly vyjádřeny jako % pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ACR 20, 50 a 70 a % pacientů se zlepšením podle kritérií odpovědi u psoriatické artritidy (PsARC). Souhrn výsledků ukazuje následující tabulka:

ODPOVĚDI PACIENTŮ S PSORIATICKOU ARTRITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII

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

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

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

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

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsících léčby. LIFMIOR byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ($p < 0,001$) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem LIFMIOR a na společné podávání přípravku LIFMIOR s methotrexátem byly podobné. Kvalita života pacientů s psoriatickou artritidou byla vždy hodnocena za použití HAQ indexu invalidity. Skóre indexu invalidity se signifikantně zlepšilo ve všech hodnocených obdobích u pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR ve srovnání s pacienty léčenými placebem ($p < 0,001$).

Ve studii u pacientů s psoriatickou artritidou byly hodnoceny radiografické změny. Radiogramy rukou a zápěstí byly pořízeny při zahájení a po 6, 12 a 24 měsících. Hodnoty upraveného TSS po 12 měsících jsou uvedeny v následující tabulce. V analýze, ve které všichni pacienti, z jakéhokoli důvodu vyřazení ze studie, byli považováni za pacienty s progresí, bylo po 12 měsících ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS $\leq 0,5$), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Účinek přípravku LIFMIOR na radiografickou progresi přetrvával u pacientů, kteří pokračovali v léčbě během druhého roku. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

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

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

SE = standardní chyba

a. $p = 0,0001$.

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

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

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie použití dávkovacího režimu 50 mg jednou týdně. Průkaz účinnosti pro dávkovací režim jedenkrát týdně byl u této populace pacientů založen na údajích ze studie u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Dospělí pacienti s ankylozující spondylitidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena u ankylozující spondylitidy ve 3 randomizovaných dvojité zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku LIFMIOR 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů s ankylozující spondylitidou, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem LIFMIOR. Nejrozsáhlejší z těchto studií (n=277) zahrnovala pacienty ve věku od 18 do 70 let, kteří měli aktivní ankylozující spondylitidu definovanou na základě stupnice „visual analog scale“ (VAS) se skóre ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 50 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg přípravku LIFMIOR (na základě studií pro stanovení dávky u pacientů s revmatoidní artritidou) nebo placebo subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců.

Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 20) bylo zlepšení o 20 a více % v alespoň 3 ze 4 domén (pacientovo celkové hodnocení, bolest zad, BASFI a zánět „Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) a žádné zhoršení ve zbývajících doménách. U ASAS 50 a 70 odpovědi byla pro 50 procentní, resp. 70 procentní zlepšení použita stejná kritéria.

Léčba přípravkem LIFMIOR ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

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

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčených přípravkem LIFMIOR byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. Klinická odpověď byla podobná jak u pacientů léčených při zahájení dalšími léčiv, tak u těch, kteří žádnou další terapii nedostávali.

Obdobné výsledky byly zjištěny i ve dvou menších studiích u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Ve čtvrté studii, která byla dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná, byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku LIFMIOR (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravku LIFMIOR podaných dvakrát týdně 356 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou. Profily bezpečnosti a účinnosti dávkovacích režimů 50 mg jednou týdně a 25 mg dvakrát týdně byly podobné.

Dospělí pacienti s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR u pacientů s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou (nr-AxSpa) byla hodnocena v randomizované, 12 týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie hodnotila 215 dospělých pacientů (modifikovaná populace určená klíčově „intent-to-treat“) s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace ASAS pro axiální spondylartritidu, avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. V dvojitě zaslepeném období dostávali pacienti přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg týdně nebo placebo po dobu 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 40) bylo 40% zlepšení v alespoň třech ze čtyř domén ASAS a žádné zhoršení ve zbyvajících doméně. Po dvojitě zaslepeném období následovalo nezaslepené období, během něhož všichni pacienti dostávali přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo N=106 až 109*	LIFMIOR N=103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek LIFMIOR k statisticky významnému zlepšení skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) u sakroiliakálního kloubu (SIJ), na základě měření pomocí zobrazení MR. Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty činila 3,8 u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR (n=95) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem (n=105) ($p < 0,001$). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek LIFMIOR 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

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

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

Dospělí pacienti s ložiskovou psoriázou

LIFMIOR se doporučuje podávat pacientům definovaným v bodu 4.1. Pacienti „bez léčebné odpovědi“ jsou v cílové populaci definováni nedostatečnou odpovědí (PASI < 50 nebo PGA méně než dobrý), nebo zhoršením nemoci v průběhu léčby, pokud byli léčeni minimálně třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost přípravku LIFMIOR v porovnání s jinými způsoby celkové terapie u pacientů s středně těžkou až těžkou psoriázou (reagující na jiné způsoby celkové terapie) nebyla ve studiích vyhodnocována přímo porovnáním přípravku LIFMIOR s jinými způsoby celkové terapie. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost ve 4 randomizovaných dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech 4 studiích bylo podíl pacientů v každé léčebné skupině, kteří dosáhli po 12 týdnech PASI 75 (tj. minimálně 75% zlepšení ve skóre Psoriasis Area and Severity Index oproti výchozí hodnotě).

Studie 1 byla studií 2. fáze klinického hodnocení u pacientů ve věku ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 10 % povrchu těla (BSA). 112 pacientů bylo randomizováno do skupiny, která dostávala dávku 25 mg přípravku LIFMIOR (n = 57) nebo placebo (n = 55) 2x týdně po dobu 24 týdnů.

Studie 2 hodnotila 652 pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou při použití stejných zařazovacích kritérií jako studie 1 spolu s minimální psoriatickou plochou a indexem závažnosti (PASI) 10 při screeningu. LIFMIOR byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1 x týdně, 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 2x týdně. V období prvních 12 týdnů dvojité zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek přípravku LIFMIOR. Po 12 týdnech léčby začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek LIFMIOR (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupiny, do nichž byli původně randomizováni.

Studie 3 hodnotila 589 pacientů a měla stejná zařazovací kritéria jako studie 2. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů 2x týdně přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg, nebo 50 mg, nebo placebo. Potom po dobu následujících 24 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg 2x týdně.

Studie 4 hodnotila 142 pacientů a měla podobná zařazovací kritéria jako studie 2 a 3. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů jednou týdně dávku 50 mg přípravku LIFMIOR nebo placebo, a potom po dobu následujících 12 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg jednou týdně.

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (30 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týdnech dosáhlo PASI 75 56 % pacientů ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR, v porovnání s 5 % pacientů, léčených placebem. Klíčové výsledky studií 2, 3 a 4 jsou uvedeny níže.

ODPOVĚDI PACIENTŮ S PSORIÁZOU VE STUDIÍCH 2, 3 A 4

Odpověď (%)	-----Studie 2-----					-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	-----LIFMIOR-----					-----LIFMIOR-----			-----LIFMIOR-----		
	Placebo n = 166 týden 12	25 mg 2xtýdně		50 mg 2xtýdně		Placebo n = 193 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	Placebo n = 46 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 96 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 90 týden 24 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	49*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porovnávalo s placebem

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

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

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

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

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

Ve studii 4 měla přípravkem LIFMIOR léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (2 %) (p<0,0001). U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 50 mg jednou týdně, se odpověď i nadále zlepšovala a ve 24. týdnu dosáhla 71% PASI 75.

V dlouhodobých otevřených studiích (až 34 měsíců), v nichž byl LIFMIOR podáván nepřetržitě, byly udrženy klinické odpovědi a bezpečnost byla srovnatelná s krátkodobými studiemi.

Analýza údajů z klinických studií neprokázala žádné charakteristiky základního onemocnění, které by napomohly klinikům ve výběru nejvhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální). Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

Protilátky proti přípravku LIFMIOR

V séru některých osob léčených etanerceptem byly zjištěny protilátky proti etanerceptu. Všechny tyto protilátky byly non-neutralizační a jejich výskyt byl zpravidla dočasný. Zdá se, že mezi vznikem protilátek, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky není žádná souvislost.

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

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

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

Pediatrická populace

Dětské pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena ve studii sestávající ze dvou částí u 69 dětí

s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly různé typy nástupu juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, refrakterní na nebo netolerující léčbu methotrexátem, kteří nadále dostávali stabilní dávku jednoho nesteroidního antirevmatika a/nebo prednisonu (<0,2 mg/kg/den nebo maximálně 10 mg). V části I dostávali všichni pacienti přípravek LIFMIOR v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2x týdně. V části II byli pacienti s klinickou odpovědí v devadesátém dni randomizováni, a buď zůstali na přípravku LIFMIOR nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30, charakterizované jako zlepšení o $\geq 30\%$ ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o $\geq 30\%$ maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnující počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyšetření a rychlost sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o $\geq 30\%$ ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o $\geq 30\%$ u nejvýše jednoho ze šesti základních kritérií JRA a přítomnost nejméně 2 aktivních kloubů.

V části I této studie vykázalo 51 z 69 pacientů (74 %) klinickou odpověď a vstoupilo do části II.

V části II bylo pozorováno vzplanutí nemoci u 6 z 25 pacientů (24 %) pokračujících v léčbě přípravkem LIFMIOR ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ($p=0,007$). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR průměrně ≥ 116 dnů do znovuvzplanutí nemoci a u pacientů v placebové skupině průměrně 28 dnů. Z pacientů, u kterých byla zaznamenána klinická odpověď v 90. dni a kteří vstoupili do pokračovací fáze II, se část z těch zůstávajících na terapii přípravkem LIFMIOR od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem LIFMIOR 58 dětských pacientů z výše uvedené studie (ve věku od 4 let v době zařazení) po dobu 10 let. Míra závažných nežádoucích příhod a závažných infekcí se dlouhodobou expozicí nezvýšila.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku LIFMIOR v monoterapii ($n=103$), přípravku LIFMIOR s methotrexátem ($n=294$) nebo methotrexátu v monoterapii ($n=197$) byla hodnocena po dobu až 3 let v registru 594 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až 18 let, z nichž 39 bylo ve věku 2 až 3 let. Celkově byly častěji hlášeny infekce u pacientů léčených etanerceptem ve srovnání se samotným

methotrexátem (3,8% vs. 2%) a infekce související s použitím etanerceptu byly závažnějšího charakteru.

V jiné otevřené jednoramenné studii bylo léčeno přípravkem LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávané jednou týdně po dobu 12 týdnů, 60 pacientů s rozšířenou oligoartritidou (15 pacientů ve věku od 2 do 4 let, 23 pacientů ve věku od 5 do 11 let a 22 pacientů ve věku od 12 do 17 let), 38 pacientů s artritidou spojenou s entesitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každé z těchto subtypů JIA většina pacientů vyhověla ACR Pedi 30 kritériím a prokázala zlepšení klinického stavu splněním sekundárních cílů studie - jako je počet citlivých kloubů a celkové hodnocení stavu lékařem. Bezpečnostní profil byl konzistentní s výsledky předchozích JIA studií.

Nebyly provedeny studie hodnotící účinek pokračování léčby přípravkem LIFMIOR u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem LIFMIOR. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku LIFMIOR po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

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

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

Výsledky studie u ložiskové psoriázy dětí po 12 týdnech

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

Zkratky: sPGA - celkové lékařské hodnocení

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

Po 12 týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek LIFMIOR 0,8 mg/kg (až do 50 mg) jednou týdně po dobu dalších 24 týdnů. V průběhu otevřené periody byly pozorovány podobné odpovědi jako ve dvojité zaslepené periodě.

V průběhu randomizované periody vysazení léku signifikantně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem zaznamenalo relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem LIFMIOR. Při pokračujícím léčení odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do 50 mg) podávaného jednou týdně byla hodnocena v otevřené rozšířené studii na 181 pediatrických subjektech s ložiskovou psoriázou v celkové délce až 2 roky následující po výše uvedené 48 týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s užíváním přípravku LIFMIOR byly obecně srovnatelné s původní 48 týdenní studií a neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty etanerceptu v séru byly určovány metodou enzymatické imunoanalýzy (ELISA), která může detekovat ELISA-reaktivní degradační produkty, jakož i původní látku.

Absorpce

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jednotlivé dávce dosahuje maximální koncentraci přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při dávkování 2x týdně se očekávají ustálené koncentrace, které jsou přibližně dvakrát tak vysoké než koncentrace zjištěné po jednotlivé dávce. Průměrná maximální sérová koncentrace po podání jednotlivé subkutánní dávky 25 mg přípravku LIFMIOR zdravým dobrovolníkům dosahovala $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod křivkou byla $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$.

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

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC_s etanerceptu 466 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ pro 50 mg LIFMIOR jednou týdně ($N=154$) a 474 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ pro 25 mg LIFMIOR dvakrát týdně ($N=148$).

Distribuce

Závislost koncentrace etanerceptu na čase zobrazuje biexponenciální křivka. Celkový distribuční objem etanerceptu je 7,6 l, zatímco distribuční objem v ustáleném stavu je 10,4 l.

Eliminace

Etanercept je pomalu vylučován z organismu. Půlčas vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou, u pacientů s ankylozující spondylitidou a u pacientů s ložiskovou psoriázou je podobná.

Není zjevný rozdíl ve farmakokinetice u žen a mužů.

Linearita

Závislost na dávce byla formálně hodnocena, ale v dávkovém rozmezí není zřejmé nasycení clearance.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

I když po podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Starší osoby

Vliv pokročilého věku na koncentrace etanerceptu v séru byl zkoumán populační farmakokinetickou analýzou. Clearance a objem zjištěné u pacientů ve věku od 65 do 87 let byly podobné hodnotám stanoveným u pacientů, kteří byli mladší než 65 let.

Pediatrická populace

Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

V klinické studii byl LIFMIOR podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Střední hodnoty sérových koncentrací byly podobné těm, které byly zjištěny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Nejmladší děti (4 roky) měly sníženou clearance (zvýšily clearance, když normalizovaly svoji hmotnost) ve srovnání se staršími dětmi (12 let) a s dospělými. Simulace dávkování naznačuje, že zatímco starší děti (od 10 do 17 let) mají hladiny v séru bližší hladinám, které byly stanoveny u dospělých, mladší děti mají hladiny zřetelně nižší.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Přípravek LIFMIOR nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opic druhu cynomolgus po podávání 2x týdně subkutánně po 4 nebo 26 po sobě jdoucích týdnů v dávce 15 mg/kg, což vedlo k sérovým koncentracím podle velikosti plochy pod křivkou více než 27x vyšším než zjištěným u lidí po doporučené dávce 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol (E431)

Sacharosa

Trimetamol

Proppouštědlo

Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

Podmínky uchovávání rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 4 ml) s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a krytkou z plastické hmoty. LIFMIOR se dodává v předplněných injekčních stříkačkách obsahujících vodu na injekci. Stříkačky jsou ze skla typu I.

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod na použití a zacházení

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

Úplný návod na přípravu, podání a opakované použití rozpuštěného přípravku LIFMIOR je k dispozici v příbalové informaci bod 7. Návod k přípravě a podávání injekcí přípravku LIFMIOR“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

LIFMIOR 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

25 mg injekční roztok v předplněné stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje etanerceptum 25 mg.

50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje etanerceptum 50 mg.

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovarií čínského křečelá (CHO). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pátovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je 1/210 jednotek/mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých v případech, kdy po podání jiných chorobu modifikujících léků, včetně methotrexátu (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

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

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

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

Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba psoriatické artritidy u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba artritidy spojené s entezitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

Přípravek LIFMIOR nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. LIFMIOR prokázal fyzické funkční zlepšení u pacientů s psoriatickou artritidou a rentgenologicky měřitelné snížení míry progrese poškození periferních kloubů u pacientů se symetrickými polyartikulárními podtypy choroby.

Axiální spondylartritidy

Ankylozující spondylitida (AS)

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

Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

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

Ložisková psoriáza

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

Ložisková psoriáza u dětí

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Revmatoidní artritida

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

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

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

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

Ložisková psoriáza

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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Nevyžaduje se úprava dávek.

Starší osoby

Nevyžaduje se žádná úprava dávek. Dávkování a způsob podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

Pediatrická populace

Dávkování přípravku LIFMIOR je u dětských pacientů založeno na jejich tělesné hmotnosti. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg by měla být podána přesná dávka na mg/kg za použití prášku a rozpouštědla pro injekční roztok nebo prášku pro injekční roztok (viz níže uvedené dávkování pro konkrétní indikace). Pacientům o hmotnosti 62,5 kg a více může být dávka podávána pomocí fixní dávky v předplněné injekční stříkačce nebo předplněném peru.

Juvenilní idiopatická artritida

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

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

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

U dětí mladších 2 let v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití přípravku LIFMIOR aplikovatelné.

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem LIFMIOR, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U dětí mladších 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku LIFMIOR aplikovatelné.

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Sepse nebo riziko sepse.

Léčba přípravkem LIFMIOR nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků mají být zřetelně zaznamenány (nebo uvedeny) obchodní název a číslo šarže v záznamu pacienta.

Infekce

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

Při používání přípravku LIFMIOR byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza (viz bod 4.8). Příčinou těchto infekcí byly bakterie, mykobakterie, plísňe, viry a parazité (včetně protozoí). V některých případech, obzvláště u plísňových a dalších oportunních infekcí, nebyly tyto infekce rozpoznány, což vedlo k opožděnému nasazení příslušné léčby a někdy k úmrtí. Při vyšetření pacientů na přítomnost infekce je třeba brát v úvahu riziko pacienta vzhledem k významným oportunním infekcím (např. expozice endemickým mykózám).

Pacienty, u kterých se v průběhu podávání přípravku LIFMIOR rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek LIFMIOR vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispozici k infekcím, např. poruchy nebo špatně kompenzovaný diabetes.

Tuberkulóza

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

Před zahájením léčení musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy - tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření

do pohotovostní karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

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

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

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčení souběžně antagonisty TNF včetně přípravku LIFMIOR, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Patří sem i zprávy o reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli anti-HBc pozitivní, avšak HBsAg negativní. Před zahájením léčby přípravkem LIFMIOR se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem, který je odborníkem v léčbě hepatitidy B. Při podávání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří byli v minulosti infikováni HBV, je třeba opatrnosti. Tito pacienti musí být po celou dobu léčby a několik týdnů po jejím ukončení sledováni na známky a příznaky aktivní infekce HBV. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o léčbě HBV infikovaných pacientů antivirovou terapií společně s terapií antagonisty TNF. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem LIFMIOR ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

Zhoršení hepatitidy C

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

Současná léčba s anakinrou

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

Současná léčba s abataceptem

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

Alergické reakce

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

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

Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně přípravku LIFMIOR, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem LIFMIOR nebylo pozorováno žádné potlačení opožděné přecitlivělosti nebo hladiny imunoglobulinů nebo změny počtu efektorových buněčných populací.

U dvou pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se rozvinula infekce varicely se známkami a příznaky aseptické meningitidy, která byla vyléčena bez následků. Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí dočasně přerušit léčení přípravkem LIFMIOR a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

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

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomu kůže)

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

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící smrtí, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie ≤ 18 let), včetně přípravku LIFMIOR. Lymfomy tvořily přibližně polovinu případů. Ostatní případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly včetně, s imunosupresí typicky spojené malignity. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených antagonisty TNF nelze vyloučit.

Karcinomy kůže

U pacientů léčených antagonisty TNF včetně přípravku LIFMIOR, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly v postmarketingovém období velmi zřídka hlášeny případy Merkelova buněčného karcinomu. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik karcinomu kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Ze společných výsledků kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno více případů NMSC u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

Očkování

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

V dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii 184 pacientů s psoriatickou artritidou dostalo ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali LIFMIOR, byla schopna vykázat účinnou imunitní odpověď B – lymfocytů na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, ale titry byly v úhrnu mírně nižší, přičemž několik pacientů mělo dvojnásobně vyšší titry v porovnání s pacienty, kteří nedostávali LIFMIOR. Klinický význam tohoto jevu není známý.

Tvorba autoprotilátek

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

Hematologické reakce

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

Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zaznamenány demyelinizační poruchy CNS (viz bod 4.8). Dodatečně byly vzácně hlášeny případy periferní demyelinizační polyneuropatie (včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů). Přestože nebyly provedeny klinické studie podávání přípravku LIFMIOR pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při používání přípravku LIFMIOR pacientům se stávající nebo nově objevenou demyelinizační poruchou nebo pacientům, u nichž je možno uvažovat o zvýšeném riziku rozvoje demyelinizační poruchy, je třeba pečlivě vyhodnotit možná rizika a výhody terapie, včetně neurologického posouzení.

Kombinovaná terapie

Ve dvouleté kontrolované klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace přípravku LIFMIOR a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku LIFMIOR byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný LIFMIOR nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku LIFMIOR v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla sledována.

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

Renální a jaterní nedostatečnost

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

Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku LIFMIOR u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravek LIFMIOR. Vzácně (<0,1 %) byly také hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, a to včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez známého preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Některí z těchto pacientů byli mladší 50 let. Dvě rozsáhlé klinické studie hodnotící podávání přípravku LIFMIOR při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR.

Alkoholická hepatitida

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

Wegenerova granulomatóza

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

Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

Pediatrická populace

Očkování

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba s anakinrou

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

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

Současná léčba podáváním přípravku LIFMIOR s abataceptem

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

Současná léčba se sulfasalazinem

V klinické studii na dospělých pacientech, kteří dostávali pevně stanovené dávky sulfasalazinu, ke kterým byl přidán LIFMIOR, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem LIFMIOR nebo samotným sulfasalazinem. Klinický význam této interakce není známý. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní.

Žádné interakce

V klinických studiích při podávání přípravku LIFMIOR s glukokortikoidy, salicyláty (kromě sulfasalazinu), nesteroidními antirevmatiky (NSAID), analgetiky nebo methotrexátem nebyly pozorovány žádné interakce. Pokyny ohledně vakcinace viz bod 4.4 Očkování.

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány ve studiích s methotrexátem, digoxinem ani s warfarinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a 3 týdny po ukončení léčby přípravkem LIFMIOR.

Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Účinky etanerceptu na výsledek těhotenství byly hodnoceny v rámci observačních kohortových studií. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v jedné observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu ($n = 170$) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF- α ($n = 164$) (adjustovaný poměr šancí [odds ratio] 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Nejčastěji hlášené typy závažných vrozených vad se shodovaly s těmi nejčastěji hlášenými u běžné populace a nebyl identifikován žádný zvláštní obraz abnormalit. Studie nezjistila vyšší míru spontánního potratu, porodu mrtvého plodu nebo menších malformací. V jiné observační mezinárodní registruje studii, která porovnávala riziko nežádoucího výsledku těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dní těhotenství ($n = 425$) a u žen vystavených nebiologickým lékům ($n = 2499$), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných vrozených vad (neadjustovaný poměr šancí [OR] = 1,22, 95% CI: 0,79–1,90; adjustovaný OR = 0,96, 95% CI: 0,58–1,60 po adjustaci z hlediska země, onemocnění matky, parity, věku matky a kouření v časně fázi těhotenství). Z této studie nevyplývá ani zvýšené riziko menších vrozených vad, předčasného porodu, porodu mrtvého plodu nebo infekcí v průběhu prvního roku života u kojenců narozených ženám, které byly během těhotenství vystaveny etanerceptu. Přípravek LIFMIOR se smí během těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru novorozenců narozených pacientkám léčeným během těhotenství přípravkem LIFMIOR. Klinický dopad této skutečnosti není znám, u novorozenců však může existovat zvýšené riziko infekce. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku LIFMIOR matce se obecně nedoporučuje.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otoky,

svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek LIFMIOR, působí na imunitní systém a jejich podávání může ovlivnit přirozenou ochranu organismu proti infekcím a vzniku malignit. Závažné infekce postihují méně než 1 ze 100 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR se také vyskytla hlášení o různých typech malignit včetně karcinomu prsu, plic a lymfatických uzlin (lymfom).

Byly také hlášeny případy závažných hematologických, neurologických a autoimunitních reakcí. Mezi ně také patří vzácná hlášení pancytopenie a velmi vzácného výskytu aplastické anemie. Při podávání přípravku LIFMIOR se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Ve skupinách tříděných podle orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny vedle označení jejich frekvence (počtu pacientů, u nichž se tato reakce očekává) na základě těchto kategorií:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže)*		Závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, bakteriální artritidy, sepse a parazitárních infekcí)*	Tuberkulóza, oportunní infekce (včetně invazivních plísňových, protozoálních, bakteriálních, atypických mykobakteriálních, virových infekcí a legionelózy)*		Reaktivace hepatitidy B, listerióza
Novotvary benigní, maligní a bližze neurčené (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krevního a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)*
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoprotilátek*	Vaskulitida (včetně vaskulitidy s pozitivními anti-neutrofilními cytoplazmatickými protilátkami)	Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmu), sarkoidóza		Zhoršení příznaků dermatomyositidy

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému				Demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované demyelinizační stavy, jako např. zánět n. opticus nebo transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizace, polynuropatie, demyelinizační polyneuropatie, multifokální neuropathie motoneuronů (viz bod 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Intersticiální plicní onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy)*		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené hladiny jaterních enzymů*	Autoimunitní hepatitida*		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Průjem, vyrážka	Angioedém, psoriáza (včetně nově začínající nebo zhoršující se a pustulózní, zejména dlaní a chodidel), kopřivka, psoriatické vyrážky	Stevensonův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus erythematoses, subakutní kožní lupus erythematoses, lupus-like syndrom		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, erytému, svědění, bolesti, otoku)*	Pyrexie				

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 4114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem LIFMIOR přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční aktivním komparátorem kontrolované studii, bylo zjištěno sto dvacet devět (129) nových maligních nádorů různých typů. Zjištěná míra incidence v těchto studiích byla podobná očekávané incidenci v obdobném vzorku běžné populace. V klinických studiích zahrnujících 240 pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvající déle než 2 roky bylo u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo ve dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích v trvání až 2,5 roku hlášeno 30 maligních nádorů a 43 nemelanomových karcinomů kůže.

V klinických studiích zahrnujících 7 416 pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo celkem hlášeno 18 lymfomů.

Zprávy o různých maligních nádorech (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) byly rovněž získány v postmarketingovém období (viz bod 4.4).

Reakce v místě aplikace injekce

Ve srovnání s placebem měli pacienti s revmatickými chorobami léčení přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší incidenci reakcí v místě aplikace injekce (36 % versus 9 %). Lokální reakce byly pozorovány obvykle během prvního měsíce podávání. Přetrvávaly v průměru přibližně 3–5 dnů. Většina lokálních reakcí po injekci přípravku LIFMIOR nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného průběhu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s 3,4 % pacientů léčených placebem.

Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích nebyla pozorována zvýšená incidence vážných infekcí (fatálních, život ohrožujících nebo vyžadujících hospitalizaci nebo podání intravenózních antibiotik). Závažné infekce se vyskytly u 6,3% pacientů s revmatoidní artritidou, léčených přípravkem LIFMIOR až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémií, bronchitidu, bursitidu,

celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, bérčové vředy, infekce dutiny ústní, osteomyelitidu, otitidu, peritonitidu, pneumonii, pyelonefritidu, sepsi, septickou artritidu, sinusitidu, infekce kůže, vředy na kůži, infekce močových cest, vaskulitidu a infekce ran. Ve dvouleté aktivním komparátorem kontrolované studii, kde byli pacienti léčeni buď jenom přípravkem LIFMIOR, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku LIFMIOR s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zahrnovaly celulitidu, gastroenteritidu, pneumonii, cholecystitidu, osteomyelitidu, gastritidu, apendicitidu, streptokokovou fasciitidu, myositidu, septický šok, divertikulitidu a absces. Ve dvojitě zaslepených i otevřených studiích u pacientů s psoriatickou artritidou byla u jednoho pacienta hlášena závažná infekce (pneumonie).

Během používání přípravku LIFMIOR byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří současně měli takové choroby jako např. diabetes, městnavé srdeční selhání, aktivní nebo chronickou infekci v anamnéze (viz bod 4.4). Terapie přípravkem LIFMIOR může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsi.

V souvislosti s podáváním přípravku LIFMIOR byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listerie* a *Legionelly*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů léčených přípravkem LIFMIOR 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-roků. V postmarketingovém používání tvořily invazivní plísňové infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísňové infekce zahrnovaly *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísňové infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu případů s fatálním zakončením tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísňovými infekcemi a aspergilózou (viz bod 5.2).

Autoprotilátky

Vzorky séra léčených dospělých pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprotilátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo vyšší procento pacientů (11 %) s nově vyvinutými pozitivními protilátkami ($\geq 1:40$) než ve skupině léčené placebem (5 %). Vyšší procento pacientů s nově vyvinutými protilátkami proti anti-dvouvláknové DNA bylo také stanoveno radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem LIFMIOR na rozvoj autoimunních onemocnění není znám.

Vzácně se u některých pacientů, včetně pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem, vyskytly případy vzniku autoprotilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo exantémem, které klinicky a biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

Pancytopenie a aplastická anemie

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, některé z nich s fatálním koncem (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,06 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění 0,47 % (četnost „méně časté“). V postmarketingových hlášeních bylo zaznamenáno intersticiální onemocnění plic (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některá z nich byla fatální.

Současná léčba s anakinrou

Ve studiích byla u dospělých pacientů léčených současně přípravkem LIFMIOR a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem LIFMIOR, a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod $1000/\text{mm}^3$). U jednoho pacienta s neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

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

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62%) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 – 17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení přípravkem LIFMIOR (část I otevřená fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12 měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku LIFMIOR u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou a většinou byly mírné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u 69 pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčenou po 3 měsíce přípravkem LIFMIOR než u 349 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Zahrnovaly bolesti hlavy (19 % pacientů, tj. 1,7 NÚ/pac./rok), nevolnost (9 %, tj. 1,0 NÚ/pac./rok), bolest břicha (19 %, 0,74 NÚ/pac./rok) a zvracení (13 %, 0,74 NÚ/pac./rok).

V klinických studiích s juvenilní idiopatickou artritidou byla 4 hlášení syndromu aktivace makrofágů.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována žádná limitující dávka. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m² po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg přípravku LIFMIOR 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tumor nekrotizující faktor (TNF) je dominantním cytokinem v zánětlivém procesu revmatoidní artritidy. Zvýšené hladiny TNF byly také nalezeny v synovii a psoriatických placích u pacientů s psoriatickou artritidou a v séru a synoviální tkáni u pacientů s ankylozující spondylitidou. U ložiskové psoriázy vede infiltrace zánětlivými buňkami, včetně T-lymfocytů, ke zvýšení hladin TNF v psoriatických lézích v porovnání s jeho hladinami v nezasazené kůži. Etanercept je kompetitivním inhibitorem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfocyty jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptory: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané nebo ve volné formě. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou anebo v kůži u ložiskové psoriázy je ovlivňována prozánětlivými molekulami, které jsou součástí procesů řízených TNF. Má se za to, že mechanismus účinku etanerceptu je kompetitivní inhibice vazby TNF na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF a tím zabránění buněčné

odpovědi. Etanercept může také ovlivňovat buněčné odpovědi řízené dalšími molekulami, které jsou indukovány prostřednictvím TNF (např. cytokiny, adhezivní molekuly nebo proteinázy).

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Studie hodnotila 234 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhala předchozí terapie minimálně jedním, ale ne více než čtyřmi chorobu modifikujícími léky (DMARD). Přípravek LIFMIOR v dávkách 10 mg nebo 25 mg nebo placebo byly 2x týdně subkutánně podávány po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců. Výsledky této kontrolované studie byly vyjádřeny v procentech zlepšení revmatoidní artritidy s použitím kritérií odpovědi podle ACR (American College of Rheumatology).

Odpověď ACR 20 a 50 byly vyšší u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: LIFMIOR 62% a 59%, placebo 22% a 11% po 3 a 6 měsících; ACR 50: LIFMIOR 41% a 40%, placebo 8% a 5% po 3 a 6 měsících; $p < 0,01$ LIFMIOR vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ACR 20 a ACR 50).

Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR se klinická odpověď obvykle dostavila během 1-2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg přípravku LIFMIOR byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem LIFMIOR byly signifikantně lepší než podávání placeba ve všech ukazatelích kritérií ACR, jakož i v dalších ukazatelích aktivity revmatoidní artritidy, které nebyly součástí hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR, jako např. ranní ztuhlost. V průběhu klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

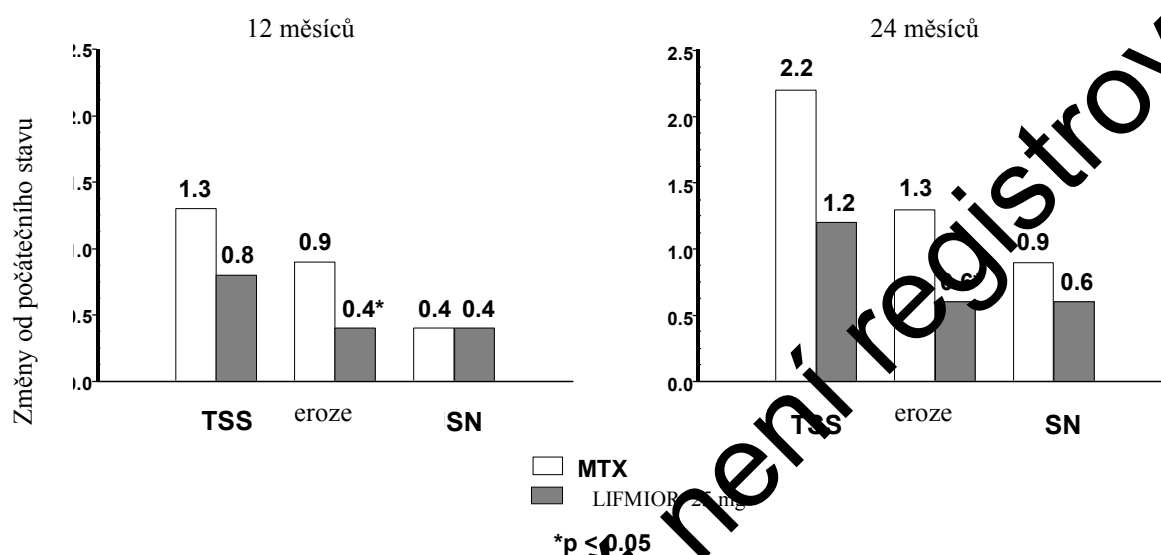
Po ukončení podávání přípravku LIFMIOR se příznaky artritidy objevily znovu všeobecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení léčby po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl přípravek LIFMIOR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

Účinnost přípravku LIFMIOR byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. LIFMIOR byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2x týdně po dobu až 24 měsíců. Dávky methotrexátu byly zvyšovány od 7,5 mg/týden až maximálně na 20 mg/týden po dobu prvních 8 týdnů studie a pokračovaly až 24 měsíců. Klinické zlepšení, včetně nástupu účinku do 2 týdnů při dávkách přípravku LIFMIOR 25 mg, bylo podobné tomu, jež bylo pozorováno u předchozích studií, a přetrvávalo až 24 měsíců. Při zahájení měli pacienti střední stupeň neschopnosti s průměrným skóre HAQ 1,4–1,5. Léčba přípravkem LIFMIOR 25 mg vedla po 12 měsících k podstatnému zlepšení a k dosažení normálního skóre HAQ (méně než 0,5) u 44 % pacientů. Tento přínos přetrvával ve 2. roce studie.

V této studii byly radiograficky vyhodnoceny strukturální změny kloubů a byly vyjádřeny jako změna TSS (Total Sharp Score) a jeho komponent, tj. skóre erozí a Joint Space Narrowing (JSN) Score.

Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. LIFMIOR v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících LIFMIOR v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem LIFMIOR v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

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



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

Pacienti léčení kombinací LIFMIOR a methotrexát měli signifikantně vyšší odpovědi ACR 20, ACR 50 a ACR 70 a zlepšení v skóre DAS a HAQ po 24 i po 52 týdnech než pacienti ve skupinách léčených monoterapií jedné z látek (výsledky jsou uvedeny v tabulce níže). Signifikanční výhody pro přípravek LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

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

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexát (n = 231)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remise ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Základní	1,7	1,7	1,6
52. týden	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

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

b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

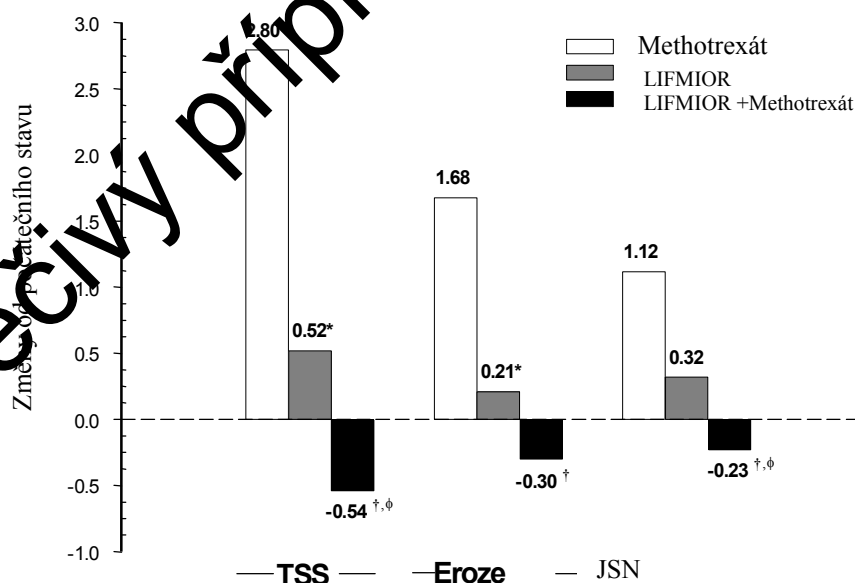
c: Remise je definována jako DAS <1,6

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

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

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

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



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

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

Signifikanční výhody pro přípravek LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem LIFMIOR v porovnání s monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

V analýze, v níž všichni pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu ze studie odešli, byli považováni za pacienty s progresí, bylo ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS = 0,5) v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem LIFMIOR a samotným methotrexátem (62% a 50% a 36%, $p < 0,05$). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ($p < 0,05$). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčby ve studii, byly podíly pacientů bez progresu v jednotlivých skupinách 78%, 70% a 61%.

Bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku LIFMIOR (2 subkutánní injekce po 25 mg) podaných jednou týdně byly vyhodnoceny ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii na 205 pacientech s aktivní revmatoidní artritidou. V této studii 53 pacientů dostávalo placebo, 107 pacientů dostávalo 50 mg přípravku LIFMIOR jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg přípravku LIFMIOR 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů přípravku LIFMIOR byly porovnatelné v 8. týdnu v ovlivnění známek a příznaků revmatoidní artritidy; údaje z 16. týdne ukázaly komparabilitu (non-inferiorita) těchto dvou režimů.

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii na 205 pacientech s psoriatickou artritidou. Pacienti byli ve věku mezi 18 a 70 lety a měli aktivní psoriatickou artritidu (minimálně 3 otelklé klouby a minimálně 3 bolestivé klouby) nejméně v některé z následujících forem: (1) Distální interfalangeální postižení (DIP); (2) Polyartikulární artritida (absence revmatoidních uzlíků a přítomnost psoriázy); (3) Arthritis mutilans; (4) Asymetrická psoriatická artritida; (5) Ankylóza podobná spondylitidě. Pacienti také měli psoriatická ložiska o průměrném průměru 2 cm a větším. Pacienti byli předtím léčeni nesteroidními antirevmatiky (80 %), DMARD (80 %) a kortikosteroidy (24 %). Pacienti, kteří byli současně léčeni methotrexátem (alespoň 2 měsíce), mohli pokračovat při stabilním dávkování methotrexátu ≤ 25 mg/týden. Dávky 25 mg přípravku LIFMIOR (podloženo studiemi na stanovení dávek na pacientech s revmatoidní artritidou) nebo placebo byly podávány subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců. Na konci dvojité zaslepené studie mohli pacienti vstoupit do rozšířené dlouhodobé otevřené studie v celkové době až 2 roky.

Klinické odpovědi byly vyjádřeny jako % pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ACR 20, 50 a 70 a % pacientů se zlepšením podle kritérií odpovědi u psoriatické artritidy (PsARC). Souhrn výsledků ukazuje následující tabulka:

ODPOVĚDI PACIENTŮ S PSORIATICKOU ARTRITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII

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

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

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

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

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsících léčby. LIFMIOR byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ($p < 0,001$) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem LIFMIOR a na společné podávání přípravku LIFMIOR s methotrexátem byly podobné. Kvalita života pacientů s psoriatickou artritidou byla vždy hodnocena za použití HAQ indexu invalidity. Skóre indexu invalidity se signifikantně zlepšilo ve všech hodnocených obdobích u pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR ve srovnání s pacienty léčenými placebem ($p < 0,001$).

Ve studii u pacientů s psoriatickou artritidou byly hodnoceny radiografické změny. Radiogramy rukou a zápěstí byly pořízeny při zahájení a po 6, 12 a 24 měsících. Hodnoty upraveného TSS po 12 měsících jsou uvedeny v následující tabulce. V analýze, ve které všichni pacienti, z jakéhokoli důvodu vyřazení ze studie, byli považováni za pacienty s progresí, bylo po 12 měsících ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS $\leq 0,5$), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Účinek přípravku LIFMIOR na radiografickou progresi u pacientů, kteří pokračovali v léčbě během druhého roku, přetrvával. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

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

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

SE = standardní chyba

a. $p = 0,0001$.

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

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

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie použití dávkovacího režimu 50 mg jednou týdně. Průkaz účinnosti pro dávkovací režim jedenkrát týdně byl u této populace pacientů založen na údajích ze studie u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Dospělí pacienti s ankylozující spondylitidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena u ankylozující spondylitidy ve 3 randomizovaných, dvojité zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku LIFMIOR 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů s ankylozující spondylitidou, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem LIFMIOR. Nejrozsáhlejší z těchto studií (n=277) zahrnovala pacienty ve věku od 18 do 70 let, kteří měli aktivní ankylozující spondylitidu definovanou na základě stupnice „Visual Analog scale“ (VAS) se skóre ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylózou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg přípravku LIFMIOR (na základě studií pro stanovení dávky u pacientů s revmatoidní artritidou) nebo placebo subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců.

Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 20) bylo zlepšení ≥ 20 a více % v alespoň 3 ze 4 domén (pacientovo celkové hodnocení, bolest zad, BASFI a zánět). „Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. U ASAS 50 a 70 odpovědi byla pro 50 procentní, resp. 70 procentní zlepšení použita stejná kritéria.

Léčba přípravkem LIFMIOR ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

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

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými přípravkem LIFMIOR byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. Klinická odpověď byla podobná jak u pacientů léčených při zahájení dalšími léčiv, tak u těch, kteří žádnou další terapii nedostávali.

Obdobné výsledky byly zjištěny i ve dvou menších studiích u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Ve čtvrté studii, která byla dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná, byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku LIFMIOR (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravku LIFMIOR podaných dvakrát týdně 356 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou. Profily bezpečnosti a účinnosti dávkovacích režimů 50 mg jednou týdně a 25 mg dvakrát týdně byly podobné.

Dospělí pacienti s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR u pacientů s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou (nr-AxSpa) byla hodnocena v randomizované, 12 týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie hodnotila 215 dospělých pacientů (modifikovaná populace určená klíčově „intent-to-treat“) s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace ASAS pro axiální spondylartritidu, avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. V dvojitě zaslepeném období dostávali pacienti přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg týdně nebo placebo po dobu 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 40) bylo 40% zlepšení v alespoň třech ze čtyř domén ASAS a žádné zhoršení ve zbyvajících doméně. Po dvojitě zaslepeném období následovalo nezaslepené období, během něhož všichni pacienti dostávali přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zanažnění ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo N=106 až 109*	LIFMIOR N=103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek LIFMIOR k statisticky významnému zlepšení skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) u sakroiliakálního kloubu (SIJ), na základě měření pomocí zobrazení MR. Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty činila 3,8 u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR (n=95) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem (n=105) ($p < 0,001$). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek LIFMIOR 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

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

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

Dospělí pacienti s ložiskovou psoriázou

LIFMIOR se doporučuje podávat pacientům definovaným v bodu 4.1. Pacienti „bez léčebné odpovědi“ jsou v cílové populaci definováni nedostatečnou odpovědí (PASI < 50 nebo PGA méně než dobrý), nebo zhoršením nemoci v průběhu léčby, pokud byli léčeni minimálně třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost přípravku LIFMIOR v porovnání s jinými způsoby celkové terapie u pacientů s středně těžkou až těžkou psoriázou (reagující na jiné způsoby celkové terapie) nebyla ve studiích vyhodnocována přímo porovnáním přípravku LIFMIOR s jinými způsoby celkové terapie. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost ve čtyřech randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech čtyřech studiích byl podíl pacientů v každé léčebné skupině, kteří dosáhli po 12 týdnech PASI 75 (tj. minimálně 75% zlepšení ve skóre Psoriasis Area and Severity Index oproti výchozí hodnotě).

Studie 1 byla studií 2. fáze klinického hodnocení u pacientů ve věku ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 10 % povrchu těla (BSA). 112 pacientů bylo randomizováno do skupiny, která dostávala dávku 25 mg přípravku LIFMIOR (n = 57) nebo placebo (n = 55) 2x týdně po dobu 24 týdnů.

Studie 2 hodnotila 652 pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou při použití stejných zařazovacích kritérií jako studie 1 spolu s minimální psoriatickou plochou a indexem závažnosti (PASI) 10 při screeningu. LIFMIOR byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1 x týdně, 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 2x týdně. V období prvních 12 týdnů dvojitě zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek přípravku LIFMIOR. Po 12 týdnech léčby začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek LIFMIOR (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupiny, do nichž byli původně randomizováni.

Studie 3 hodnotila 589 pacientů a měla stejná zařazovací kritéria jako studie 2. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů 2x týdně přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg, nebo 50 mg, nebo placebo. Potom po dobu následujících 24 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg 2x týdně.

Studie 4 hodnotila 142 pacientů a měla podobná zařazovací kritéria jako studie 2 a 3. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů jednou týdně dávku 50 mg přípravku LIFMIOR nebo placebo, a potom po dobu následujících 12 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg jednou týdně.

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (30 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týdnech dosáhlo PASI 75 56 % pacientů ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR, v porovnání s 5 % pacientů, léčených placebem. Klíčové výsledky studií 2, 3 a 4 jsou uvedeny níže.

ODPOVĚDI PACIENTŮ S PSORIÁZOU VE STUDIÍCH 2, 3 A 4

Odpověď (%)	-----Studie 2-----					-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	-----LIFMIOR-----					-----LIFMIOR-----			-----LIFMIOR-----		
	Placebo n = 166 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 162 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 162 týden 24 ^a	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 ^a	Placebo n = 193 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	Placebo n = 46 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 96 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 90 týden 24 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	4	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porovnáváno s placebem

- a. Ve studii 2 a 4 nebylo ve 24. týdnu provedeno statistické porovnání s placebem, protože skupina původně léčená placebem začala dostávat od 13. do 24. týdne LIFMIOR v dávce 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně.
b. Dermatologist Static Global Assessment. Čistá nebo téměř čistá je definována jako 0 nebo 1 na stupnici 0 až 5.

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

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

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

Ve studii 4 měla přípravkem LIFMIOR léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (58 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (2 %) (p<0,0001). U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 50 mg jednou týdně, se odpověď i nadále zlepšovala a ve 24. týdnu dosáhla 83 % PASI 75.

V dlouhodobých otevřených studiích (až 34 měsíců), v nichž byl LIFMIOR podáván nepřetržitě, byly udrženy klinické odpovědi a bezpečnost byla srovnatelná s krátkodobými studiemi.

Analýza údajů z klinických studií neprokázala žádné charakteristiky základního onemocnění, které by napomohly klinikům ve výběru nejvhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální). Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

Protilátky proti přípravku LIFMIOR

V séru některých osob léčených etanerceptem byly zjištěny protilátky proti etanerceptu. Všechny tyto protilátky byly non-neutralizační a jejich výskyt byl zpravidla dočasný. Zdá se, že mezi vznikem protilátek, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky není žádná souvislost.

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

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

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

Pediatrická populace

Dětské pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena ve studii sestávající ze dvou částí u 69 dětí

s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly různé typy nástupu juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou

s polyartikulárním průběhem, refrakterní na nebo netolerující léčbu methotrexátem, kteří nadále dostávali stabilní dávku jednoho nesteroidního antirevmatika a/nebo prednisonu (<0,2 mg/kg/den nebo maximálně 10 mg). V části I dostávali všichni pacienti přípravek LIFMIOR v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2x týdně. V části II byli pacienti s klinickou odpovědí v devadesátém dni randomizováni, a buď zůstali na přípravku LIFMIOR nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30 charakterizované jako zlepšení o $\geq 30\%$ ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o $\geq 30\%$ maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyšetření a rychlost sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o $\geq 30\%$ ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o $\geq 30\%$ u nejvýše jednoho ze šesti základních kritérií JRA a přítomnost nejméně 2 aktivních kloubů.

V části I této studie vykázalo 51 z 69 pacientů (74 %) klinickou odpověď a vstoupilo do části II.

V části II bylo pozorováno vzplanutí nemoci u 6 z 25 pacientů (24 %) pokračujících v léčbě přípravkem LIFMIOR ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ($p=0,007$). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR průměrně ≥ 116 dnů do znovuvzplanutí nemoci a u pacientů v placebové skupině průměrně 28 dnů. Z pacientů, u kterých byla zaznamenána klinická odpověď v 90. dni a kteří vstoupili do pokračovací fáze II, se část z těch zůstávajících na terapii přípravkem LIFMIOR od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem LIFMIOR 58 dětských pacientů z výše uvedené studie (ve věku od 4 let v době zařazení) po dobu 10 let. Míra závažných nežádoucích příhod a závažných infekcí se dlouhodobou expozicí nezvýšila.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku LIFMIOR v monoterapii (n=103), přípravku LIFMIOR s methotrexátem (n=294) nebo methotrexátu v monoterapii (n=197) byla hodnocena po dobu až 3 let v registru 594 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až 18 let, z nichž 39 bylo ve věku 2 až 3 let. Celkově byly častěji hlášeny infekce u pacientů léčených etanerceptem ve srovnání se samotným methotrexátem (3,8% vs. 2%) a infekce související s použitím etanerceptu byly závažnějšího charakteru.

V jiné otevřené jednoramenné studii bylo léčeno přípravkem LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávané jednou týdně po dobu 12 týdnů, 60 pacientů s rozšířenou oligoartritidou (15 pacientů ve věku od 2 do 4 let, 23 pacientů ve věku od 5 do 11 let a 22 pacientů ve věku od 12 do 17 let), 38 pacientů s artritidou spojenou s entesitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každé z těchto subtypů JIA většina pacientů vyhověla ACR Pedi 30 kritériím a prokázala zlepšení klinického stavu splněním sekundárních cílů studie - jako je počet citlivých kloubů a celkové hodnocení stavu lékařem. Bezpečnostní profil byl konzistentní (v souladu) s výsledky předchozích JIA studií.

Nebyly provedeny studie hodnotící účinek pokračování léčby přípravkem LIFMIOR u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem LIFMIOR. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku LIFMIOR po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 211 dětských pacientů ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou sPGA skórem ≥ 3 , zabráněním $\geq 10\%$ BSA a PASI ≥ 12). Vybraní pacienti měli v anamnéze fototerapii nebo celkovou terapii nebo neodpovídali dostatečně na topickou terapii.

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

Výsledky studie u ložiskové psoriázy dětí po 12 týdnech

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 12 týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek LIFMIOR 0,8 mg/kg (až do 50 mg) jednou týdně po dobu dalších 24 týdnů. V průběhu otevřené periody byly pozorovány podobné odpovědi jako ve dvojité zaslepené periodě.

V průběhu randomizované periody vysazení léku signifikantně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem zaznamenalo relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem LIFMIOR. Při pokračujícím léčením odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do 50 mg) podávaného jednou týdně byla hodnocena v otevřené rozšířené studii na 181 pediatrických subjektech s ložiskovou psoriázou v celkové délce až 2 roky následující po výše uvedené 48 týdenní studii. Dlouhodobé

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty etanerceptu v séru byly určovány metodou enzymatické imunoanalýzy (ELISA), která může detekovat ELISA-reaktivní degradační produkty, jakož i původní látku.

Absorpce

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jednotlivé dávce dosahuje maximální koncentraci přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při dávkování 2x týdně se očekávají ustálené koncentrace, které jsou přibližně dvakrát tak vysoké než koncentrace zjištěné po jednotlivé dávce. Průměrná maximální sérová koncentrace po podání jednotlivé subkutánní dávky 25 mg přípravku LIFMIOR zdravým dobrovolníkům dosahovala $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod křivkou byla $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$.

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg přípravku LIFMIOR jednou týdně ($n=21$) vs. 25 mg LIFMIOR 2x týdně ($n=10$) byly $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, $C_{\min}$ byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla 297 mg·l vs. 316 mg·l. V otevřené jednodávkové dvouřezimové zkřížené studii na zdravých dobrovolnících byl sledován etanercept podávaný v jednotlivé injekci 50 mg/ml bioekvivalentním se směrem jednotlivými injekcemi po 25 mg/ml podanými současně.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC_s etanerceptu 466 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ pro 50 mg LIFMIOR jednou týdně ($N=154$) a 474 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ pro 25 mg LIFMIOR dvakrát týdně ($N=148$).

Distribuce

Závislost koncentrace etanerceptu na čase zobrazuje exponenciální křivka. Celkový distribuční objem etanerceptu je 7,6 l, zatímco distribuční objem v ustáleném stavu je 10,4 l.

Eliminace

Etanercept je pomalu vylučován z organismu. Poločas vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou u pacientů s ankylozující spondylitidou a u pacientů s ložiskovou psoriázou je podobná.

Není zjevný rozdíl ve farmakokinetice u žen a mužů.

Linearita

Závislost na dávce nebyla formálně hodnocena, ale v dávkovém rozmezí není zřejmé nasycení clearance.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Když po podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Starší osoby

Vliv pokročilého věku na koncentrace etanerceptu v séru byl zkoumán populační farmakokinetickou analýzou. Clearance a objem zjištěné u pacientů ve věku od 65 do 87 let byly podobné hodnotám stanoveným u pacientů, kteří byli mladší než 65 let.

Pediatrická populace

Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

V klinické studii byl LIFMIOR podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Střední hodnoty sérových koncentrací byly podobné těm, které byly zjištěny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Nejmladší děti (4 roky) měly sníženou clearance (zvýšily clearance, když normalizovaly svoji hmotnost) ve srovnání se staršími dětmi (12 let) a s dospělými. Simulace dávkování naznačuje, že zatímco starší děti (od 10 do 17 let) mají hladiny v séru bližší hladinám, které byly stanoveny u dospělých, mladší děti mají hladiny zřetelně nižší.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Přípravek LIFMIOR nevykazuje toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opic druhu cynomolgus po podávání 2x týdně subkutánně po 4 nebo 26 po sobě jdoucích týdnů v dávce 15 mg/kg, což vedlo k sérovým koncentracím podle velikosti plochy pod křivkou více než 27x vyšším než zjištěným u lidí po doporučené dávce 25 mg.

6. FARMACENTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Chlorid sodný
Arginin-hydrochlorid
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

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

50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím počkejte, než LIFMIOR v předplněné injekční stříkačce pro jedno použití dosáhne pokojové teploty (přibližně 15 až 30 minut). Po dobu, než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Roztok má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.

Úplný návod na podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A PODÁVÁNÍ INJEKCÍ PŘÍPRAVKU LIFMIOR“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 50 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné injekční pero obsahuje etanerceptum 50 mg.

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovarií čínského křečika (CHO). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH₂ a CH₃ regiony, ale nemá CH₁ region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je $1,3 \times 10^6$ jednotek/mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých v případech, kdy po podání jiných chorobu modifikujících léků, včetně methotrexátu (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

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

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

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

Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba psoriatické artritidy u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba artritidy spojené s entezitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

Přípravek LIFMIOR nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. LIFMIOR prokázal fyzické funkční zlepšení u pacientů s psoriatickou artritidou a rentgenologicky měřitelné snížení míry progresu poškození periferních kloubů u pacientů se symetrickými polyartikulárními podtypy choroby.

Axiální spondylartritidy

Ankylozující spondylitida (AS)

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

Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

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

Ložisková psoriáza

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

Ložisková psoriáza u dětí

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Rheumatoidní artritida

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

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

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

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

doby nevykazuje odpověď.

Ložisková psoriáza

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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Nevyžaduje se úprava dávek.

Starší osoby

Nevyžaduje se žádná úprava dávek. Dávkování a způsob podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

Pediatrická populace

Dávkování přípravku LIFMIOR je u dětských pacientů založeno na jejich tělesné hmotnosti. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg by měla být podána přesná dávka na mg/kg za použití prášku a rozpouštědla pro injekční roztok nebo prášku pro injekční roztok (viz níže uvedené dávkování pro konkrétní indikace). Pacientům o hmotnosti 62,5 kg a více může být dávka podávána pomocí fixní dávky v předplněné injekční stříkačce nebo předplněném roztoku.

Juvenilní idiopatická artritida

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

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

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

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

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem LIFMIOR, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U dětí mladších 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku LIFMIOR aplikovatelné.

Způsob podání

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

Úplný návod na podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku LIFMIOR“.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Sepse nebo riziko sepse.

Léčba přípravkem LIFMIOR nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků mají být zřetelně zaznamenány (nebo uvedeny) obchodní název a číslo šarže v záznamu pacienta.

Infekce

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

Při používání přípravku LIFMIOR byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a histoplazmóza (viz bod 4.8). Příčinou těchto infekcí byly bakterie, mykobakterie, plísně, viry a paraziti (včetně protozoí). V některých případech, obzvláště u plísňových a dalších oportunních infekcí, nebyly tyto infekce rozpoznány, což vedlo k opožděnému nasazení příslušné léčby a někdy k úmrtí. Při vyšetření pacientů na přítomnost infekce je třeba brát v úvahu riziko pacienta vzhledem k významným oportunním infekcím (např. expozice endemickým mykózám).

Pacienty, u kterých se v průběhu podávání přípravku LIFMIOR rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvine závažná infekce, musí být přípravek LIFMIOR vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispoziční k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

Tuberkulóza

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

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

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

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

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčeni souběžně antagonisty TNF včetně přípravku LIFMIOR, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Patří sem i zprávy o reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli anti-HBc pozitivní, avšak HBsAg negativní. Před zahájením léčby přípravkem LIFMIOR se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem, který je odborníkem v léčbě hepatitidy B. Při podávání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří byli v minulosti infikováni HBV, je třeba opatrnosti. Tito pacienti musí být po celou dobu léčby a několik týdnů po jejím ukončení sledováni na známky a příznaky aktivní infekce HBV. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o léčbě HBV infikovaných pacientů antivirovou terapií společně s terapií antagonisty TNF. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem LIFMIOR ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpurnou léčbou.

Zhoršení hepatitidy C

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

Současná léčba s anakinrou

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

Současná léčba s abataceptem

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

Alergické reakce

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

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

Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně přípravku LIFMIOR ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem LIFMIOR nebylo pozorováno žádné potlačení opožděné přecitlivělosti nebo hladiny imunoglobulinů nebo změny počtu efektorových buněčných populací.

U dvou pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se rozvinula infekce varicely se symptomy a příznaky aseptické meningitidy, která byla vyléčena bez následků. Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí dočasně přerušit léčení přípravkem LIFMIOR a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR u pacientů se sníženou imunitou nebo s chronickými infekcemi nebyla hodnocena.

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)

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

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící úmrtím, byla po uvedení na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (začínání terapie ≤ 18 let), včetně přípravku LIFMIOR. Lymfomy tvořily přibližně polovinu případů. Ostatní případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly vzácné, s imunosupresí typicky spojené malignity. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených antagonisty TNF nelze vyloučit.

Karcinomy kůže

U pacientů léčených antagonisty TNF, včetně přípravku LIFMIOR, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly v postmarketingovém období velmi zřídka hlášeny případy Merkelova buněčného karcinomu. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik karcinomu kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Ze společných výsledků kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno více případů NMSC u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

Očkování

Současné s přípravkem LIFMIOR nesmí být podávány živé vakcíny. Údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR nejsou k dispozici. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii na dospělých pacientech s psoriatickou artritidou dostalo 184 pacientů ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali LIFMIOR, byla schopna vykázat účinnou imunitní odpověď B – lymfocytů na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, ale titry byly v úhrnu mírně nižší, přičemž několik pacientů mělo dokonce vyšší titry v porovnání s pacienty, kteří nedostávali LIFMIOR. Klinický význam toho není známý.

Tvorba autoprotilátek

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

Hematologické reakce

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anémie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem LIFMIOR, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem LIFMIOR a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci u pacienta (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení, bledost). Tito pacienti musí být

bezodkladně vyšetření, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být LIFMIOR vysazen.

Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zaznamenány demyelinizační poruchy CNS (viz bod 4.8). Dodatečně byly vzácně hlášeny případy periferní demyelinizační polyneuropatie (včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů). Přestože nebyly provedeny klinické studie podávání přípravku LIFMIOR pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku LIFMIOR pacientům se stávající nebo nově objevenou demyelinizační poruchou nebo pacientům, u nichž je možno uvažovat o zvýšeném riziku rozvoje demyelinizační poruchy, je třeba pečlivě vyhodnotit možná rizika a výhody terapie, včetně neurologického posouzení.

Kombinovaná terapie

Ve dvouleté kontrolované klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace přípravku LIFMIOR a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil přípravku LIFMIOR byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilu zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný LIFMIOR nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na posouzení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku LIFMIOR v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími látkami (DMARD) nebyla sledována.

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

Renální a jaterní nedostatečnost

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

Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku LIFMIOR u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravky LIFMIOR. Vzácně (< 0,1 %) byly také hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, a to včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez známého preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů byli mladší 50 let. Dvě rozsáhlé klinické studie hodnotící podávání přípravku LIFMIOR při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR.

Alkoholická hepatitida

V randomizované placebem kontrolované studii fáze II bylo 48 hospitalizovaných pacientů léčeno přípravkem LIFMIOR nebo placebem pro středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu.

LIFMIOR nebyl účinný a míra mortality po 6 měsících byla u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší. Proto se LIFMIOR nesmí podávat pacientům k léčbě alkoholické hepatitidy. Lékaři musí být opatrní při podávání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří mají také středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu.

Wegenerova granulomatóza

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

Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

Pediatrická populace

Očkování

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba s anakinrou

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

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

Současná léčba s abataceptem

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

Současná léčba se sulfasalazinem

V klinické studii na dospělých pacientech, kteří dostávali pevně stanovené dávky sulfasalazinu, ke kterým byl přidán LIFMIOR, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem LIFMIOR nebo samotným sulfasalazinem. Klinický význam této interakce není známý. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní.

Žádné interakce

V klinických studiích při podávání přípravku LIFMIOR s glukokortikoidy, salicyláty (kromě sulfasalazinu), nesteroidními antirevmatiky (NSAID), analgetiky nebo methotrexátem nebyly pozorovány žádné interakce. Pokyny ohledně vakcinace viz bod 4.4 Očkování.

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány ve studiích s methotrexátem, digoxinem ani s warfarinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a 3 týdny po ukončení léčby přípravkem LIFMIOR.

Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Účinky etanerceptu na výsledek těhotenství byly hodnoceny ve dvou observačních kohortových studiích. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v jedné observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu ($n = 370$) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF ($n = 164$) (adjustovaný poměr šancí [odds ratio] 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Nejčastěji hlášené typy závažných vrozených vad se shodovaly s těmi nejčastěji hlášenými u běžné populace a nebyl identifikován žádný zvláštní obraz abnormalit. Studie nezjistila vyšší míru spontánního potratu, porodu mrtvého plodu nebo menších malformací. V jiné observační mezinárodní registrové studii, která porovnávala riziko nežádoucího výsledku těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dnů těhotenství ($n = 425$) a u žen vystavených nebiologickým lékům ($n = 3\,497$), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných vrozených vad (neadjustovaný poměr šancí [OR] = 1,22, 95% CI: 0,09–1,90; adjustovaný OR = 0,96, 95% CI: 0,58–1,60 po adjustaci z hlediska země, onemocnění matky, parity, věku matky a kouření v časně fázi těhotenství). Z této studie nevyplynulo ani zvýšené riziko menších vrozených vad, předčasného porodu, porodu mrtvého plodu nebo infekcí v průběhu prvního roku života u kojenců narozených ženám, které byly během těhotenství vystaveny etanerceptu. Přípravek LIFMIOR se smí během těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru novorozenců narozených pacientkám léčeným během těhotenství přípravkem LIFMIOR. Klinický dopad této skutečnosti není znám, u novorozenců však může existovat zvýšené riziko infekce. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku LIFMIOR matce se obecně nedoporučuje.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otoky, svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek LIFMIOR, působí na imunitní systém a jejich podávání může ovlivnit přirozenou ochranu organismu proti infekcím a vzniku malignit. Závažné infekce postihují méně než 1

ze 100 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR se také vyskytla hlášení o různých typech malignit včetně karcinomu prsu, plic a lymfatických uzlin (lymfom).

Byly také hlášeny případy závažných hematologických, neurologických a autoimunitních reakcí. Mezi ně také patří vzácná hlášení pancytopenie a velmi vzácného výskytu aplastické anemie. Při podávání přípravku LIFMIOR se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Ve skupinách tříděných podle orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny vedle označení jejich frekvence (počtu pacientů, u nichž se tato reakce očekává) na základě těchto kritérií:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže)*		Závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, bakteriální artritidy, sepsy a parazitárních infekcí)*	Tuberkulóza, oportunní infekce (včetně invazivních plísňových, protozoálních, bakteriálních, atypických mykobakteriálních, virových infekcí a legionelózy)*		Reaktivace hepatitidy B, listerióza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)*
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoprotilátek*	Vaskulitida (včetně vaskulitidy s pozitivními anti-neutrofilními cytoplazmatickými protilátkami)	Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmu), sarkoidóza		Zhoršení příznaků dermatomyositidy
Poruchy nervového systému				Demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
				demyelinizační stavy, jako např. zánět n. opticus nebo transversální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů (viz bod 4.4), atd.		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Intersticiální plicní onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy)*		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené hladiny jaterních enzymů*	Autoimunitní hepatitida*		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (včetně nově začínající nebo zhoršující se a pustulózní, zejména dlaní a chodidel), kopřivka, psoriatiformní vyrážka	Stevensonův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus erythematoses, subakutní kožní lupus erythematoses, lupus-like syndrom		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, erytému, svědění, bolesti, otoku)*	Pyrexie				

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 4114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem LIFMIOR přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční aktivním komparátorem kontrolované studii, bylo zjištěno sto dvacet devět (129) nových maligních nádorů různých typů. Zjištěná míra incidence v těchto studiích byla podobná očekávané incidenci v obdobném vzorku běžné populace. V klinických studiích zahrnujících 240 pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity.

V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvajících déle než 2 roky bylo u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo ve dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích v trvání až 2,5 roku hlášeno 30 maligních nádorů a 43 nemelanomových karcinomů kůže.

V klinických studiích zahrnujících 7 416 pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo celkem hlášeno 18 lymfomů.

Zprávy o různých maligních nádorech (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) byly rovněž získány v postmarketingovém období (viz bod 4.4)

Reakce v místě aplikace injekce

Ve srovnání s placebem měli pacienti s revmatickými chorobami léčení přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší incidenci reakcí v místě aplikace injekce (36 % versus 9 %). Lokální reakce byly pozorovány obvykle během prvního měsíce podávání. Přetrvávaly v průměru přibližně 3–5 dnů.

Většina lokálních reakcí po injekci přípravkem LIFMIOR nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika.

Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s 3,4 % pacientů léčených placebem.

Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích nebyla pozorována zvýšená incidence vážných infekcí (fatálních, život ohrožujících nebo vyžadujících hospitalizaci nebo podání intravenózních antibiotik). Závažné

infekce se vyskytly u 6,3% pacientů s revmatoidní artritidou, léčených přípravkem LIFMIOR až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémií, bronchitidu, bursitidu, celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, bérčové vředy, infekce dutiny ústní, osteomyelitidu, otitidu, peritonitidu, pneumonii, pyelonefritidu, sepsi, septickou artritidu, sinusitidu, infekce kůže, vředy na kůži, infekce močových cest, vaskulitidu a infekce ran. Ve dvouleté aktivním komparátorem kontrolované studii, kde byli pacienti léčeni buď jenom přípravkem LIFMIOR, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku LIFMIOR s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zahrnovaly celulitidu, gastroenteritidu, pneumonii, cholecystitidu, osteomyelitidu, gastritidu, apendicitidu, streptokokovou fasciitidu, myositidu, septický šok, divertikulitidu a absces. Ve dvojité zaslepených i otevřených studiích u pacientů s psoriatickou artritidou byla u jednoho pacienta hlášena závažná infekce (pneumonie).

Během používání přípravku LIFMIOR byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobaktérie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří současně měli takové choroby jako např. diabetes, měštnavé sčleční slhání, aktivní nebo chronickou infekci v anamnéze (viz bod 4.4). Terapie přípravkem LIFMIOR může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním přípravkem LIFMIOR byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listerie* a *Legionelly*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů, léčených přípravkem LIFMIOR 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-roků. V postmarketingovém používání tvořily invazivní plísňové infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísňové infekce zahrnovaly *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísňové infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu případů s fatálním zakončením tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísňovými infekcemi a aspergilózou (viz bod 4.4)

Autoprotilátky

Vzorky séra dospělých léčených pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprotilátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo vyšší procento pacientů (11 %) s nově vyvinutými pozitivními protilátkami ($\geq 1:40$) než ve skupině léčené placebem (5 %). Vyšší procento pacientů s nově vyvinutými protilátkami proti anti-dvouvláknové DNA bylo také stanoveno radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem LIFMIOR na rozvoj autoimunních onemocnění není znám.

Vzácně se u některých pacientů, včetně pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem, vyskytly případy vzniku autoprotilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo exantémem, které klinicky a biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

Pancytopenie a aplastická anemie

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, některé z nich s fatálním koncem (viz bod 4.4)

Intersticiální plicní onemocnění

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,06 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění 0,47 % (četnost „méně časté“). V postmarketingových hlášeních bylo zaznamenáno intersticiální onemocnění plic (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některá z nich byla fatální.

Současná léčba s anakinrou

Ve studiích byla u dospělých pacientů léčených současně přípravkem LIFMIOR a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem LIFMIOR, a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod $1000/\text{mm}^3$). U jednoho pacienta s neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

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

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62%) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 – 17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení přípravkem LIFMIOR (část I otevřené fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12ti měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku LIFMIOR u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou a většinou byly mírné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u 69 pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčenou po 3 měsíce přípravkem LIFMIOR než u 349 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Zahrnovaly bolesti hlavy (19 % pacientů, tj. 1,7 NÚ/pac./rok), nevolnost (9 %, tj. 1,0 NÚ/pac./rok), bolest břicha (19 %, 0,74 NÚ/pac./rok) a zvracení (13 %, 0,74 NÚ/pac./rok).

V klinických studiích s juvenilní idiopatickou artritidou byla 4 hlášení syndromu aktivace makrofágů.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m² po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg přípravku LIFMIOR 2x týdně po dobu 6 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tumor nekrotizující faktor (TNF) je důležitým cytokinem v zánětlivém procesu revmatoidní artritidy. Zvýšené hladiny TNF byly také nalezeny v synovii a psoriatických placích u pacientů s psoriatickou artritidou a v séru i synoviální tkáni u pacientů s ankylozující spondylitidou. U ložiskové psoriázy vede infiltrace zánětlivými buňkami, včetně T-lymfocytů, ke zvýšení hladin TNF v psoriatických lézích v porovnání s jeho hladinami v nezasazené kůži. Etanercept je kompetitivním inhibitory vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfocyty jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptory: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané nebo ve volné formě. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Studie hodnotila 234 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhala předchozí terapie minimálně jedním, ale ne více než čtyřmi chorobu modifikujícími léky (DMARD). Přípravek LIFMIOR v dávkách 10 mg nebo 25 mg nebo placebo byly 2x týdně subkutánně podávány po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců. Výsledky této kontrolované studie byly vyjádřeny v procentech zlepšení revmatoidní artritidy s použitím kritérií odpovědi podle ACR (American College of Rheumatology).

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

Přibližně u 15 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR se klinická odpověď obvykle dostavila během 1-2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg přípravku LIFMIOR byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem LIFMIOR byly signifikantně lepší než podávání placeba ve všech ukazatelích kritérií ACR, jakož i v dalších ukazatelích aktivity revmatoidní artritidy, které nebyly součástí hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR, jako např. ranní ztuhlost. V průběhu klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

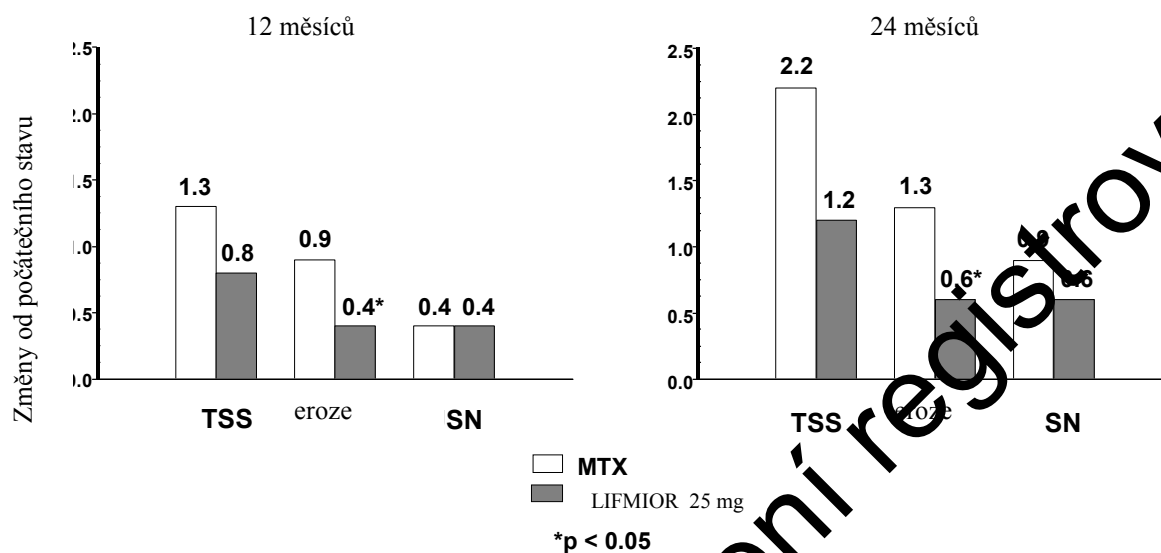
Po ukončení podávání přípravku LIFMIOR se příznaky artritidy objevily znovu všeobecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení podávání terapie po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl přípravek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

Účinnost přípravku LIFMIOR byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorské kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. LIFMIOR byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2x týdně po dobu až 24 měsíců. Dávky methotrexátu byly zvyšovány od 7,5 mg/týden až maximálně na 20 mg/týden po dobu prvních 8 týdnů studie a pokračovaly až 24 měsíců. Klinické zlepšení, včetně nástupu účinku do 2 týdnů při dávkách přípravkem LIFMIOR 25 mg, bylo podobné tomu, jež bylo pozorováno u předchozích studií, a přetrvávalo až 24 měsíců. Při zahájení měli pacienti střední stupeň neschopnosti s průměrným skóre HAQ 1,4–1,5. Léčba přípravkem LIFMIOR vedla po 12 měsících k podstatnému zlepšení a k dosažení normálního skóre HAQ (méně než 0,5) u 44 % pacientů. Tento přínos přetrvával ve 2. roce studie.

V této studii byly radiograficky vyhodnoceny strukturální změny kloubů a byly vyjádřeny jako změna TSS (Total Sharp Score) a jeho komponent, tj. skóre erozí a Joint Space Narrowing (JSN) score). Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. LIFMIOR v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí

byl po 12 a 24 měsících LIFMIOR v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem LIFMIOR v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

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



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

Pacienti léčení kombinací LIFMIOR a methotrexát měli signifikantně vyšší odpovědi ACR 20, ACR 50 a ACR 70 a zlepšení ve skórech DAS a HAQ po 24 i po 52 týdnech než pacienti ve skupinách léčených monoterapií jedné z látek (výsledky jsou uvedeny v tabulce níže). Signifikanční výhody pro přípravek LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

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

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexát (n = 231)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remise ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Základní	1,7	1,7	1,6
52. týden	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

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

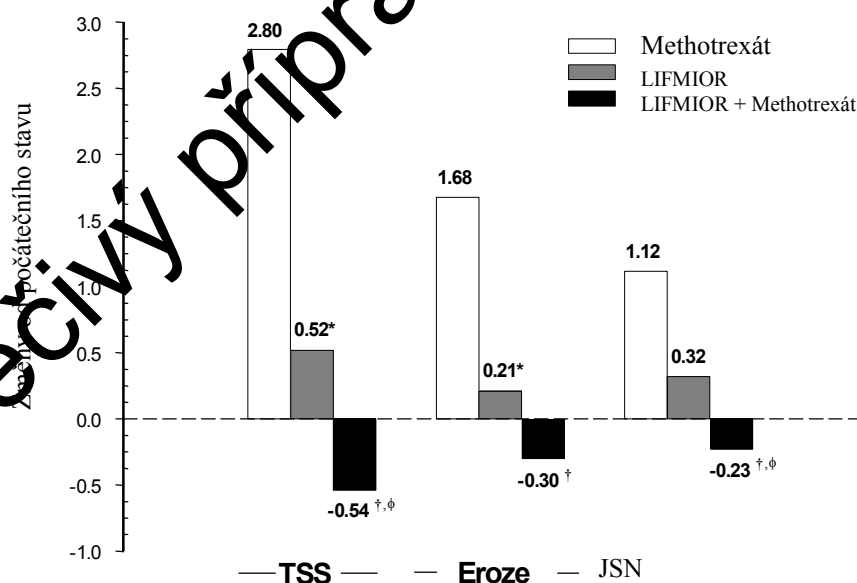
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

c: Remise je definována jako DAS <1,6

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

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

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



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

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

Signifikanční výhody pro přípravek LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem LIFMIOR v porovnání s monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

V analýze, v níž všichni pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu ze studie odešli, byli považováni za pacienty s progresí, bylo ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS = 0,5) v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem LIFMIOR a samotným methotrexátem (62% a 50% a 36%, $p < 0,05$). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ($p < 0,05$). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčby ve studii, byly podíly pacientů bez progresu v jednotlivých skupinách 78%, 70% a 61%.

Bezpečnost a účinnost 50 mg přípravku LIFMIOR (2 subkutánní injekce po 25 mg) podávaných jednou týdně byly vyhodnoceny ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii na 439 pacientech s aktivní revmatoidní artritidou. V této studii 53 pacientů dostávalo placebo, 214 pacientů dostávalo 50 mg přípravku LIFMIOR jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg LIFMIOR 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů přípravku LIFMIOR byly porovnatelné v 8. týdnu v ovlivnění známek a příznaků revmatoidní artritidy; údaje z 16. týdne ukázaly komparabilitu (non-inferiorita) těchto dvou režimů. Jednotlivá injekce přípravku LIFMIOR 50 mg/ml byla shledána bioekvivalentní dvěma simultánně podaným injekcím po 25 mg/ml.

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii na 205 pacientech s psoriatickou artritidou. Pacienti byli ve věku mezi 18 a 70 lety a měli aktivní psoriatickou artritidu (minimálně 3 bolestivé klouby a minimálně 3 bolestivé klouby) nejméně v některé z následujících forem: (1) Distální interfalangeální postižení (DIP); (2) Polyartikulární artritida (absence revmatoidních uzlíků a přítomnost psoriázy); (3) Arthritis mutilans; (4) Asymetrická psoriatická artritida; (5) Ankylóza podobná spondylitidě. Pacienti také měli psoriatická ložiska o průměrném průměru 2 cm a větším. Pacienti byli předtím léčeni nesteroidními antirevmatiky (80 %), DMARD (80 %) a kortikosteroidy (24 %). Pacienti, kteří byli současně léčeni methotrexátem (alespoň 2 měsíce), mohli pokračovat při stabilním dávkování methotrexátu ≤ 25 mg/týden. Dávka 25 mg přípravku LIFMIOR (podloženo studiemi na stanovení dávek na pacientech s revmatoidní artritidou) nebo placebo byly podávány subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců. Na konci dvojitě zaslepené studie mohli pacienti vstoupit do rozšířené dlouhodobé otevřené studie v celkové době až 2 roky.

Klinické odpovědi byly vyjádřeny jako % pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ACR 20, 50 a 70 a % pacientů se zlepšením podle kritérií odpovědi u psoriatické artritidy (PsARC). Souhrn výsledků ukazuje následující tabulka:

ODPOVĚDI PACIENTŮ S PSORIATICKOU ARTRITIDOU V PLACEBEM KONTROLOVANÉ STUDII

	Procento pacientů	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
3. měsíc	15	59 ^b
6. měsíc	13	50 ^b
ACR 50		
3. měsíc	4	38 ^b
6. měsíc	4	37 ^b
ACR 70		
3. měsíc	0	11 ^b
6. měsíc	1	9 ^c
PsARC		
3. měsíc	31	72 ^b
6. měsíc	23	70 ^b
a: 25 mg přípravkem LIFMIOR 2x týdně s.c.		
b: p < 0,001, LIFMIOR versus placebo		
c: p < 0,01, LIFMIOR versus placebo		

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsících léčby. LIFMIOR byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění (p<0,001) a odpovědi na samotnou léčbu přípravkem LIFMIOR a na společné podávání přípravkem LIFMIOR s methotrexátem byly podobné. Kvalita života pacientů s psoriatickou artritidou byla vždy hodnocena za použití HAQ indexu invalidity. Skóre indexu invalidity se signifikantně zlepšilo ve všech hodnocených obdobích u pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem LIFMIOR ve srovnání s pacienty léčenými placebem (p<0,001).

Ve studii u pacientů s psoriatickou artritidou byly hodnoceny radiografické změny. Radiogramy rukou a zápěstí byly pořízeny při zahájení a po 6, 12 a 24 měsících. Hodnoty upraveného TSS po 12 měsících jsou uvedeny v následující tabulce. V analýze, ve které všichni pacienti, z jakéhokoli důvodu vyřazení ze studie, byli považováni za pacienty s progresí, bylo po 12 měsících ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR vyšší procento pacientů bez progresse (změna TSS ≤ 0,5), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73% vs. 47%, p ≤ 0,001). Účinek přípravku LIFMIOR na radiografickou progresi u pacientů, kteří pokračovali v léčbě během druhého roku, přetrvával. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

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

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

SE = standardní chyba

a. p = 0,0001.

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

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

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie pro použití dávkovacího režimu 50 mg jednou týdně. Průkaz účinnosti pro dávkovací režim jedenkrát týdně byl u této populace pacientů založen na údajích ze studie u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Dospělí pacienti s ankylozující spondylitidou

Účinnost přípravkem LIFMIOR u ankylozující spondylitidy byla hodnocena ve 3 randomizovaných, dvojité zaslepených studiích, porovnávajících podávání přípravku LIFMIOR 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů, z nichž 203 bylo léčeno přípravkem LIFMIOR. Nejrozsáhlejší z těchto studií (n=277) zahrnovala pacienty ve věku od 18 do 70 let, kteří měli aktivní ankylozující spondylitidu definovanou na základě stupnice „visual analog scale“ (VAS) se skóre ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnocení bolesti zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg přípravku LIFMIOR (na základě studií pro stanovení dávky u pacientů s revmatoidní artritidou) nebo placebo subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců.

Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 20) bylo zlepšení ≥ 20 a více % v alespoň 3 ze 4 domén (pacientovo celkové hodnocení, bolest zad, BASFI a ranní ztuhlost) „Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)“ a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. U ASAS 50 a 70 odpovědi byla pro 50 procentní, resp. 70 procentní zlepšení použita stejná kritéria.

Léčba přípravkem LIFMIOR ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

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

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými přípravkem LIFMIOR byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. Klinická odpověď byla podobná jak u pacientů léčených při zahájení dalšími léčiv, tak u těch, kteří žádnou další terapii nedostávali.

Obdobné výsledky byly zjištěny i ve dvou menších studiích u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Ve čtvrté studii, která byla dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná, byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 50 mg přípravkem LIFMIOR (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg přípravkem LIFMIOR podaných dvakrát týdně 356 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou. Profily bezpečnosti a účinnosti dávkovacích režimů 50 mg jednou týdně a 25 mg dvakrát týdně byly podobné.

Dospělí pacienti s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR u pacientů s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou (nr-AxSpa) byla hodnocena v randomizované, 12 týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie hodnotila 215 dospělých pacientů (modifikovaná populace určená klíčově „intent-to-treat“) s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace ASAS pro axiální spondylartritidu, avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. V dvojitě zaslepeném období dostávali pacienti přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg týdně nebo placebo po dobu 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 40) bylo 40% zlepšení v alespoň třech ze čtyř domén ASAS a žádné zhoršení ve zbyvajících doméně. Po dvojitě zaslepeném období následovalo nezaslepené období, během něhož všichni pacienti dostávali přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

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

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

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo N=106 až 109*	LIFMIOR N=103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících přípravek LIFMIOR k statisticky významnému zlepšení skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) u sakroiliakálního kloubu (SIJ), na základě měření pomocí zobrazení MR. Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty činila 3,8 u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR (n=95) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem (n=105) ($p < 0,001$). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravek LIFMIOR 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

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

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

Dospělí pacienti s ložiskovou psoriázou

LIFMIOR se doporučuje podávat pacientům definovaným v bodu 4.1. Pacienti „bez léčebné odpovědi“ jsou v cílové populaci definováni nedostatečnou odpovědí (PASI < 50 nebo PGA méně než dobrý), nebo zhoršením nemoci v průběhu léčby, pokud byli léčeni minimálně třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost přípravku LIFMIOR v porovnání s jinými způsoby celkové terapie u pacientů s středně těžkou až těžkou psoriázou (reagující na jiné způsoby celkové terapie) nebyla ve studiích vyhodnocována přímo porovnáním přípravkem LIFMIOR s jinými způsoby celkové terapie. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost ve čtyřech randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech čtyřech studiích byl podíl pacientů v každé léčebné skupině, kteří dosáhli po 12 týdnech PASI 75 (tj. minimálně 75% zlepšení ve skóre Psoriasis Area and Severity Index oproti výchozí hodnotě).

Studie 1 byla studií 2. fáze klinického hodnocení u pacientů ve věku ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 10 % povrchu těla (BSA). 112 pacientů bylo randomizováno do skupiny, která dostávala dávku 25 mg přípravkem LIFMIOR (n = 57) nebo placebo (n = 55) 2 x týdně po dobu 24 týdnů.

Studie 2 hodnotila 652 pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou při použití stejných zařazovacích kritérií jako studie 1 spolu s minimální psoriatickou plochou a indexem závažnosti (PASI) 10 při screeningu. LIFMIOR byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1 x týdně, 25 mg 2 x týdně nebo 50 mg 2 x týdně. V období prvních 12 týdnů dvojitě zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek přípravku LIFMIOR. Po 12 týdnech léčby začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek LIFMIOR (25 mg 2 x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupiny, do nichž byli původně randomizováni.

Studie 3 hodnotila 589 pacientů a měla stejná zařazovací kritéria jako studie 2. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů 2 x týdně přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg, nebo 50 mg, nebo placebo. Potom po dobu následujících 24 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg 2 x týdně.

Studie 4 hodnotila 142 pacientů a měla podobná zařazovací kritéria jako studie 2 a 3. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů jednou týdně dávku 50 mg přípravku LIFMIOR nebo placebo, a potom po dobu následujících 12 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg jednou týdně.

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (30 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týdnech dosáhlo PASI 75 56 % pacientů ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR, v porovnání s 5 % pacientů, léčených placebem. Klíčové výsledky studií 2, 3 a 4 jsou uvedeny níže.

ODPOVĚDI PACIENTŮ S PSORIÁZOU VE STUDIÍCH 2, 3 A 4

Odpověď (%)	-----Studie 2-----					-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	-----LIFMIOR-----					-----LIFMIOR-----			-----LIFMIOR-----		
	Placebo n = 166 týden 12	25 mg 2xtýdně		50 mg 2xtýdně		Placebo n = 193 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	Placebo n = 46 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 96 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 90 týden 24 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	89*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porovnáváno s placebem

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

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

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

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

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

Ve studii 4 měla přípravkem LIFMIOR léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (2 %) (p<0,0001). U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 50 mg jednou týdně, se odpověď i nadále zlepšovala a ve 24. týdnu dosáhla u 71% PASI 75.

V dlouhodobých otevřených studiích (až 34 měsíců), v nichž byl LIFMIOR podáván nepřetržitě, byly udrženy klinické odpovědi a bezpečnost byla srovnatelná s krátkodobými studiemi.

Analýza údajů z klinických studií neprokázala žádné charakteristiky základního onemocnění, které by napomohly klinikům ve výběru nejvhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální).

Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

Protilátky proti přípravku LIFMIOR

V séru některých osob léčených etanerceptem byly zjištěny protilátky proti etanerceptu. Všechny tyto protilátky byly non-neutralizační a jejich výskyt byl zpravidla dočasný. Zdá se, že mezi vznikem protilátek, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky není žádná souvislost.

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

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

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

Pediatrická populace

Dětské pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena ve studii sestávající ze dvou částí u 69 dětí

s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly různé typy nástupu juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, refrakterní na nebo netolerující léčbu methotrexátem, kteří nadále dostávali stabilní dávku jednoho nesteroidního antirevmatika a nebo prednisonu (<0,2 mg/kg/den nebo maximálně 10 mg). V části I dostávali všichni pacienti přípravek LIFMIOR v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2x týdně. V části II byli pacienti s klinickou odpovědí v devadesátém dni randomizováni, a buď zůstali na přípravku LIFMIOR nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30), charakterizované jako zlepšení o $\geq 30\%$ ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o $\geq 30\%$ maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyšetření a rychlost sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o $\geq 30\%$ ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o $\geq 30\%$ u nejvýše jednoho ze šesti základních kritérií JRA a přítomnost nejméně 2 aktivních kloubů.

V části I této studie vykázalo 51 z 69 pacientů (74 %) klinickou odpověď a vstoupilo do části II.

V části II bylo pozorováno vzplanutí nemoci u 6 z 25 pacientů (24 %) pokračujících v léčbě přípravkem LIFMIOR ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ($p=0,007$). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR průměrně ≥ 116 dnů do znovuvzplanutí nemoci a u pacientů v placebové skupině průměrně 28 dnů. Z pacientů, u kterých byla zaznamenána klinická odpověď v 90. dni a kteří vstoupili do pokračovací fáze II, se část z těch zůstávajících na terapii přípravkem LIFMIOR od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem LIFMIOR 58 dětských pacientů z výše uvedené studie (ve věku od 4 let v době zařazení) po dobu 10 let. Míra závažných nežádoucích příhod a závažných infekcí se dlouhodobou expozicí nezvýšila.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku LIFMIOR v monoterapii (n=103), přípravku LIFMIOR s methotrexátem (n=294) nebo methotrexátu v monoterapii (n=197) byla hodnocena po dobu až 3 let v registru 594 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až 18 let, z nichž 39 bylo ve věku 2 až 3 let. Celkově byly častěji hlášeny infekce u pacientů léčených etanerceptem ve srovnání se samotným methotrexátem (3,8% vs. 2%) a infekce související s použitím etanerceptu byly závažnějšího charakteru.

V jiné otevřené jednoramenné studii bylo léčeno přípravkem LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávané jednou týdně po dobu 12 týdnů, 60 pacientů s rozšířenou oligoartritidou (15 pacientů ve věku od 2 do 4 let, 23 pacientů ve věku od 5 do 11 let a 22 pacientů ve věku od 12 do 17 let), 38 pacientů s artritidou spojenou s entesitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každé z těchto subtypů JIA většina pacientů vyhověla ACR Pedi 30 kritériím a prokázala zlepšení klinického stavu splněním sekundárních cílů studie - jako je počet citlivých kloubů a celkové hodnocení stavu lékařem. Bezpečnostní profil byl konzistentní s výsledky předchozích JIA studií.

Nebyly provedeny studie hodnotící účinek pokračování léčby přípravkem LIFMIOR u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem LIFMIOR. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku LIFMIOR po jeho dlouhodobém použití u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

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

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

Výsledky ložiskové psoriázy u dětí po 12 týdnech

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 12 týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek LIFMIOR 0,8 mg/kg (až do 50 mg) jednou týdně po dobu dalších 24 týdnů. V průběhu otevřené periody byly pozorovány podobné odpovědi jako ve dvojité zaslepené periodě.

V průběhu randomizované periody vysazení léku zaznamenalo významně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem LIFMIOR. Při pokračující léčbě odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do 50 mg) podávaného jednou týdně byla hodnocena v otevřené rozšířené studii na 181 pediatrických subjektech s ložiskovou psoriázou v délce až 2 roky následující po výše uvedené 48 týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty etanerceptu v séru byly určovány metodou enzymatické imunoanalýzy (ELISA), která může detekovat ELISA-reaktivní degradační produkty, jakož i původní látku.

Absorpce

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jednotlivé dávce dosahuje maximální koncentraci přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při dávkování 2x týdně se očekávají ustálené koncentrace, které jsou přibližně dvakrát tak vysoké než koncentrace zjištěné po jednotlivé dávce. Průměrná maximální sérová koncentrace po podání jednotlivé subkutánní dávky 25 mg přípravku LIFMIOR zdravým dobrovolníkům dosahovala $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod křivkou byla $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{hod/ml}$.

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg přípravku LIFMIOR jednou týdně ($n=21$) vs. 25 mg LIFMIOR 2x týdně ($n=10$) byly $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, $C_{\min}$ byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l. V otevřené jednodávkové dvou režimové zkřížené studii na zdravých dobrovolnících byl sledován etanercept podávaný v jednotlivé injekci 50 mg/ml bioekvivalentním se směrem jednotlivými injekcemi po 25 mg/ml podanými současně.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC_s etanerceptu 466 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ pro 50 mg LIFMIOR jednou týdně ($N=154$) a 474 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ pro 25 mg LIFMIOR dvakrát týdně ($N=148$).

Distribuce

Závislost koncentrace etanerceptu na čase zobrazuje exponenciální křivka. Celkový distribuční objem etanerceptu je 7,6 l, zatímco distribuční objem v ustáleném stavu je 10,4 l.

Eliminace

Etanercept je pomalu vylučován z organismu. Poločas vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou u pacientů s ankylozující spondylitidou a u pacientů s ložiskovou psoriázou je podobná.

Není zjevný rozdíl ve farmakokinetice u žen a mužů.

Linearita

Závislost na dávce nebyla formálně hodnocena, ale v dávkovém rozmezí není zřejmé nasycení clearance.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Když po podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Starší osoby

Vliv pokročilého věku na koncentrace etanerceptu v séru byl zkoumán populační farmakokinetickou analýzou. Clearance a objem zjištěné u pacientů ve věku od 65 do 87 let byly podobné hodnotám stanoveným u pacientů, kteří byli mladší než 65 let.

Pediatrická populace

Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

V klinické studii byl LIFMIOR podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Profily sérové koncentrace byly podobné těm, které byly zjištěny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Nejmladší děti (4 roky) měly sníženou clearance (zvýšily clearance, když normalizovaly svoji hmotnost) ve srovnání se staršími dětmi (12 let) a s dospělými. Simulace dávkování naznačuje, že zatímco starší děti (od 10 do 17 let) mají hladiny v séru bližší hladinám, které byly stanoveny u dospělých, mladší děti mají hladiny zřetelně nižší.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Přípravek LIFMIOR nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opic druhu cynomolgus po podávání 2x týdně subkutánně po 4 nebo 26 po sobě jdoucích týdnů v dávce 15 mg/kg, což vedlo k sérovým koncentracím podle velikosti plochy pod křivkou více než 27x vyšším než zjištěným u lidí po doporučené dávce 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Chlorid sodný
Arginin-hydrochlorid
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

Uchovávejte předplněná injekční pera ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné pero (MYCLIC) obsahující předplněnou injekční stříkačku LIFMIOR. Stříkačka uvnitř pera je z čírého skla typ I s jehlou z nerezavějící oceli velikost 27, krytkou jehly z pryže a táhla z plastické hmoty. Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní pryskyřici (dřeně latexu). Viz bod 4.4.

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití a zacházení

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

Úplný návod na podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku LIFMIOR“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje etanerceptum 10 mg. Po rozpuštění roztok obsahuje etanerceptum 10 mg/ml.

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovarií čínského křovíka (CHO). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast CH_2 a CH_3 regiony, ale nemá CH_1 region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je $1,7 \times 10^6$ jednotek/mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

Prášek je bílý. Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba psoriatické artritidy u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba artritidy spojené s entezitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

Přípravek LIFMIOR nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Ložisková psoriáza u dětí

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčení přípravkem LIFMIOR má být zahájeno a prováděno pod dohledem lékaře specializovaného na

diagnostikování a léčbu juvenilní idiopatické artritidy nebo ložiskové psoriázy u dětí. Pacienti léčení přípravkem LIFMIOR mají dostat pohotovostní kartu pacienta.

Dávkování

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Nevyžaduje se úprava dávek.

Pediatrická populace

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

Juvenilní idiopatická artritida

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

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

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

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

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

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem LIFMIOR, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U dětí mladších 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití přípravku LIFMIOR aplikovatelné.

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Sepse nebo riziko sepse.

Léčba přípravkem LIFMIOR nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z důvodu zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků mají být zřetelně zaznamenány (nebo uvedeny) obchodní název a číslo šarže v záznamu pacienta.

Infekce

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

Při používání přípravku LIFMIOR byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza (viz bod 4.8). Příčinou těchto infekcí byly bakterie, mykobakterie, plísně, viry a parazité (včetně protozoí). V některých případech, obzvláště u plísňových a dalších oportunních infekcí, nebyly tyto infekce rozpoznány, což vedlo k opožděnému nasazení příslušné léčby a někdy k úmrtí. Při vyšetření pacientů na přítomnost infekce je třeba brát v úvahu riziko pacienta vzhledem k významným oportunním infekcím (např. expozice endemickým mykózám).

Pacienty, u kterých se v průběhu podávání přípravku LIFMIOR rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek LIFMIOR vysazen. Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispozici k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

Tuberkulóza

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

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

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

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

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčeni souběžně antagonisty TNF včetně přípravku LIFMIOR, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Patří sem i zprávy o reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli anti-HBc pozitivní, avšak HBsAg negativní. Před zahájením léčby přípravkem LIFMIOR se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem, který je odborníkem v léčbě hepatitidy B. Při podávání přípravku LIFMIOR pacientům, kteří byli v minulosti infikováni HBV, je třeba opatrnosti. Tito pacienti musí být po celou dobu léčby a několik týdnů po jejím ukončení sledováni na známky a příznaky aktivní infekce HBV. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o léčbě HBV infikovaných pacientů antivirovou terapií společně s terapií antagonisty TNF. U pacientů, u

nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem LIFMIOR ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

Zhoršení hepatitidy C

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

Současná léčba podávání přípravku LIFMIOR s anakinrou

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

Současná léčba podávání přípravku LIFMIOR s abataceptem

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

Alergické reakce

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

Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně přípravku LIFMIOR, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem LIFMIOR nebylo pozorováno žádné potlačení opožděné přecitlivělosti nebo hladiny imunoglobulinů nebo změny počtu efektorových buněčných populací.

U dvou pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se rozvinula infekce varicely se známkami a příznaky aseptické meningitidy, která byla vyléčena bez následků. Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí dočasně přerušit léčbu přípravkem LIFMIOR a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

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

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)

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

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

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

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

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící smrtí, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie ≤ 18 let), včetně přípravku LIFMIOR. Lymfomy tvořily přibližně polovinu případů. Ostatní případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly vzácné, s imunosupresí typicky spojené malignity. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených antagonisty TNF nelze vyloučit.

Karcinomy kůže

U pacientů léčených antagonisty TNF, včetně přípravku LIFMIOR, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly v postmarketingovém období velmi zřídka hlášeny případy Merkelova buněčného karcinomu. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik karcinomu kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Ze společných výsledků kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno více případů NMSC u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

Očkování

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

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii na dospělých pacientech s psoriatickou artritidou dostalo 184 pacientů ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali LIFMIOR, byla schopna vykazat účinnou imunitní odpověď B-lymfocytů na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, ale titry byly v úhrnu mírně nižší, přičemž několik pacientů mělo dvojnásobně vyšší titry v porovnání s pacienty, kteří nedostávali LIFMIOR. Klinický význam tohoto jevu není známý.

Tvorba autoprotilátek

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

Hematologické reakce

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

Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zaznamenány demyelinizační poruchy CNS (viz bod 4.8). Dodatečně byly vzácně hlášeny případy periferní demyelinizační polyneuropatie (včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů). Přestože nebyly provedeny klinické studie podávání přípravku LIFMIOR pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku LIFMIOR pacientům se stávající nebo nově objevenou demyelinizační poruchou nebo pacientům, u nichž je možno uvažovat o zvýšeném riziku rozvoje demyelinizační poruchy, je třeba pečlivě vyhodnotit možná rizika a výhody terapie, včetně neurologického posouzení.

Kombinovaná terapie

Ve dvouleté kontrolované klinické studii u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace přípravku LIFMIOR a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a

bezpečnostní profil přípravku LIFMIOR byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný LIFMIOR nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání přípravku LIFMIOR v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla sledována.

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

Renální a jaterní nedostatečnost

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

Měštnavé srdeční selhání

Lékaři mají být opatrní při používání přípravku LIFMIOR u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících přípravek LIFMIOR. Vzácně (5,1 %) byly také hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, a to včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez známého preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů byli mladší 50 let. Dvě rozsáhlé klinické studie hodnotící podávání přípravku LIFMIOR při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR.

Alkoholická hepatitida

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

Wegenerova granulomatóza

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

Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

Pediatrická populace

Očkování

Doporučuje se, aby pediatrickí pacienti absolvovali všechna očkování podle platných očkovacích

schémata pokud možno před zahájením terapie přípravkem LIFMIOR (viz Očkování uvedené výše).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba s anakinrou

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

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

Současná léčba s abataceptem

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

Současná léčba se sulfasalazinem

V klinické studii na dospělých pacientech, kteří dostávali rovněž stanovené dávky sulfasalazinu, ke kterým byl přidán LIFMIOR, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným přípravkem LIFMIOR nebo samotným sulfasalazinem. Klinický význam této interakce není známý. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní.

Žádné interakce

V klinických studiích při podávání přípravku LIFMIOR s glukokortikoidy, salicyláty (kromě sulfasalazinu), nesteroidními antirevmatiky (NSAID), analgetiky nebo methotrexátem nebyly pozorovány žádné interakce. Polymyomyelóza viz bod 4.4 Očkování.

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány ve studiích s methotrexátem, digoxinem ani s warfarinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a 3 týdny po ukončení léčby přípravkem LIFMIOR.

Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Účinky etanerceptu na výsledek těhotenství byly hodnoceny ve dvou observačních kohortových studiích. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v jedné observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu (n = 370) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF (n = 164) (adjustovaný poměr šancí [odds ratio] 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Nejčastěji hlášené typy závažných vrozených vad se shodovaly s těmi nejčastěji hlášenými u běžné populace a nebyl identifikován žádný zvláštní obraz abnormalit. Studie nezjistila vyšší míru spontánního potratu, porodu mrtvého plodu nebo menších malformací. V jiné observační mezinárodní registrové studii, která porovnávala riziko nežádoucího výsledku těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dní těhotenství (n = 425) a u žen vystavených nebiologickým lékům (n = 3 497), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko

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

Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru novorozenců narozených pacientkám léčeným během těhotenství přípravkem LIFMIOR. Klinický dopad této skutečnosti není znám, u novorozenců však může existovat zvýšené riziko infekce. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku LIFMIOR matce se obecně nedoporučuje.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62%) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 – 17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení přípravkem LIFMIOR (část I otevřená fáze) a frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12 měsíční otevřené pokračování terapie. Druhy a poměr všech nežádoucích příhod (včetně infekcí) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání přípravku LIFMIOR u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou a většinou byly mírné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u 69 pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčenou po 3 měsíce přípravkem LIFMIOR než u 349 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Zahrnovaly bolesti hlavy (19 % pacientů, tj. 1,7 NÚ/pac./rok), nevolnost (9 %, tj. 1,0 NÚ/pac./rok), bolest břicha (19 %, 0,74 NÚ/pac./rok) a zvracení (13 %, 0,74 NÚ/pac./rok).

V klinických studiích s juvenilní idiopatickou artritidou byla 4 hlášení syndromu aktivace makrofágů.

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

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

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

Dospělá populace

Nežádoucí účinky u dospělých

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otoky, svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je přípravek LIFMIOR, působí na imunitní systém a jejich podávání může ovlivnit přirozenou ochranu organismu proti infekcím a vzniku malignit. Závažné infekce postihují méně než 1 ze 100 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi.

U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR se také vyskytla hlášení o různých typech malignit včetně karcinomu prsu, plic a lymfatických uzlin (lymfom).

Byly také hlášeny případy závažných hematologických, neurologických a autoimunitních reakcí. Mezi ně také patří vzácná hlášení pancytopenie a velmi vzácného výskytu aplastické anemie. Při podávání přípravku LIFMIOR se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Ve skupinách tříděných podle orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny vedle označení jejich frekvence (počtu pacientů, u nichž se tato reakce očekává) na základě těchto kategorií:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže)*		Závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, bakteriální artritidy, sepse a parazitárních infekcí)*	Tuberkulóza, oportunní infekce (včetně invazivních plísňových, protozoálních, bakteriálních, atypických mykobakteriálních, virových infekcí a legionelózy)*		Reaktivace hepatitidy B, listerióza
Novotvary benigní, maligní			Nemelanomový karcinom kůže*	Maligní melanom (viz		Merkelův buněčný

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)			(viz bod 4.4)	bod 4.4), lymfom, leukémie		karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	pPancytopenia*	Aplastická anemie*	Hemofagocytuj ící histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů) [†]
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoantilátok*	Vaskulitida (včetně vaskulitidy s pozitivními anti- neutrofilními cytoplazmatickými protilátkami)	Závažné alergické/anafyla ktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmu), sarkoidóza		Zhoršení příznaků dermatomyositi dy
Poruchy nervového systému				Demyelinizace CNS připomínající roztoušenou sklerózu nebo lokalizované demyelinizační stavy, jako např. zánět n. opticus nebo transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropathie motoneuronů (viz bod 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Intersticiální plicní onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy)*		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené hladiny jaterních enzymů*	Autoimunitní hepatitida*		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (včetně nově začínající nebo zhoršující se a pustulózní, zejména dlaní a chodidel), kopřivka, psoriatické vyrážky	Stevensův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus erythematosus, subakutní kožní lupus erythematosus, lupus-like syndrom		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, erytému, svědění, bolesti, otoku)*	Pyrexie				

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 4114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených přípravkem LIFMIOR přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem ve dvojitě aktivním komparátorem kontrolované studii, bylo zjištěno sto dvacet devět (129) nových maligních nádorů různých typů. Zjištěná míra incidence v těchto studiích byla podobná očekávané incidenci v obdobném vzorku běžné populace. V klinických studiích zahrnujících 240 pacientů s psoriatickou artritidou, léčených přípravkem LIFMIOR přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvající déle než 2 roky bylo u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo ve dvojitě zaslepených a otevřených klinických studiích v trvání až 2,5 roku hlášeno 30 maligních nádorů a 43 melanomových karcinomů kůže.

V klinických studiích zahrnujících 7 416 pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR bylo celkem hlášeno 18 lymfomů.

Zprávy o různých maligních nádorech (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) byly rovněž získány v postmarketingovém období (viz bod 4.4).

Reakce v místě aplikace injekce

Ve srovnání s placebem měli pacienti s revmatickými chorobami léčení přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší incidenci reakcí v místě aplikace injekce (36 % versus 9 %). Lokální reakce byly pozorovány obvykle během prvního měsíce podávání. Přetrvávaly v průměru přibližně 3–5 dnů. Většina lokálních reakcí po injekci přípravku LIFMIOR nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v porovnání s 3,4 % pacientů léčených placebem.

Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích nebyla pozorována zvýšená incidence vážných infekcí (fatálních, život ohrožujících nebo vyžadujících hospitalizaci nebo podání intravenózních antibiotik). Závažné infekce se vyskytly u 6,3% pacientů s revmatoidní artritidou, léčených přípravkem LIFMIOR až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémií, bronchitidu, bursitidu, celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, bérkové vředy, infekce dutiny ústní, osteomyelitidu, otitidu, peritonitidu, pneumonii, pyelonefritidu, sepsi, septickou artritidu, sinusitidu, infekce kůže, vředy na kůži, infekce močových cest, vaskulitidu a infekce ran. Ve dvouleté aktivním komparátorem kontrolované studii, kde byli pacienti léčení buď jenom přípravkem LIFMIOR, nebo jenom methotrexátem, nebo přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem, byl podíl závažných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace přípravku LIFMIOR s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem LIFMIOR a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených přípravkem LIFMIOR zahrnovaly celulitidu, gastroenteritidu, pneumonii, cholecystitidu, osteomyelitidu, sinusitidu, apendicitidu, streptokokovou fasciitidu, myositidu, septický šok, divertikulitidu a absces. Ve dvojité zaslepených i otevřených studiích u pacientů s psoriatickou artritidou byla u jednoho pacienta hlášena závažná infekce (pneumonie).

Během používání přípravku LIFMIOR byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobakterie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie přípravkem LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří současně měli také choroby jako např. diabetus, městnavé srdeční selhání, aktivní nebo chronickou infekci v anamnéze (viz bod 4.4). Terapie přípravkem LIFMIOR může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsi.

V souvislosti s podáváním přípravku LIFMIOR byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitálních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů, léčených přípravkem LIFMIOR 0,09%. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 pacient-letů. V postmarketingovém používání tvořily invazivní plísňové infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísňové infekce zahrnovaly *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísňové infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu případů s fatálním zakončením tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísňovými infekcemi a aspergilózou (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky séra léčených dospělých pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprotilátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních

protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo vyšší procento pacientů (11 %) s nově vyvinutými pozitivními protilátkami ($\geq 1:40$) než ve skupině léčené placebem (5 %). Vyšší procento pacientů s nově vyvinutými protilátkami proti anti-dvouvláknové DNA bylo také stanoveno radioimunoesejí (15 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených přípravkem LIFMIOR ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie přípravkem LIFMIOR na rozvoj autoimunních onemocnění není znám.

Vzácně se u některých pacientů, včetně pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem, vyskytly případy vzniku autoprotilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo exantémem, které klinicky a biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

Pancytopenie a aplastická anemie

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anemie, některé z nich s fatálním koncem (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,06 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění 0,47 % (četnost „méně časté“). V postmarketingových hlášeních bylo zaznamenáno intersticiální onemocnění plic (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některá z nich byla fatální.

Současná léčba s anakinrou

Ve studiích byla u dospělých pacientů léčených současně přípravkem LIFMIOR a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným přípravkem LIFMIOR, a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod $1000/\text{mm}^3$). U jednoho pacienta s neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

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

Autoimunitní hepatitida

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

Pediatrická populace

Souhrn bezpečnostního profilu, viz výše.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg přípravku LIFMIOR 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum přípravku LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Tumor nekrotizující faktor (TNF) je dominantním cytokinem v zánětlivém procesu revmatoidní artritidy. Zvýšené hladiny TNF byly také nalezeny v synovii a psoriatických plácích u pacientů s psoriatickou artritidou a v séru i synoviální tkáni u pacientů s ankylozující spondylitidou. U ložiskové psoriázy vede infiltrace zánětlivými buňkami, včetně T-lymfocytů, ke zvýšení hladin TNF v psoriatických lézích v porovnání s jeho hladinami v nezasazené kůži. Etanercept je kompetitivním inhibitorem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané nebo ve volné formě. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

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

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Tato část popisuje údaje ze tří studií u juvenilní idiopatické artritidy, z jedné studie na dětských pacientech s ložiskovou psoriázou, ze čtyř studií na dospělých s revmatoidní artritidou a ze čtyř studií na dospělých s ložiskovou psoriázou.

Pediatrická populace

Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

Bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena ve studii sestávající ze 2 částí u 69 dětí s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly rozličné typy počátku juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se střední až závažnou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, refrakterní na léčbu nebo s intolerancí terapie methotrexátem; pacienti zůstali na stabilní dávce jednoho nesteroidního antirevmatika a/nebo na prednisonu (<0,2 mg/kg/den, maximálně však

10 mg). V části I všichni pacienti dostali LIFMIOR v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2x týdně. V části II pacienti s klinickou odpovědí byli v devadesátém dni randomizováni a zůstali buď na přípravku LIFMIOR nebo dostávali placebo po 4 měsíce a posuzovalo se u nich znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítek ACR Pedi 30 definovaného jako zlepšení o minimálně 30 % ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o 30 a více procent maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyhodnocení a hodnota sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o nejméně 30 % ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení nejméně o 30 % maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA a minimálně 2 aktivní klouby.

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

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

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno přípravkem LIFMIOR 58 dětských pacientů z výše uvedené studie (ve věku od 4 let v době zařazení) po dobu 10 let. Míra závažných nežádoucích příhod a závažných infekcí se dlouhodobou expozicí nevyšla.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku LIFMIOR v monoterapii ($n=103$), přípravku LIFMIOR s methotrexátem ($n=294$) nebo methotrexátu v monoterapii ($n=197$) byla hodnocena po dobu až 3 let v registru 594 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až 18 let, z nichž 39 bylo ve věku 2 až 3 let. Celkově byly častěji hlášeny infekce u pacientů léčených etanerceptem ve srovnání se samotným methotrexátem (3,8% vs. 2%) a infekce související s použitím etanerceptu byly závažnějšího charakteru.

V jiné otevřené jednoramenné studii bylo léčeno přípravkem LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávané jednou týdně po dobu 12 týdnů, 60 pacientů s rozšířenou oligoartritidou (15 pacientů ve věku od 2 do 4 let, 23 pacientů ve věku od 5 do 11 let a 22 pacientů ve věku od 12 do 17 let), 38 pacientů s artritidou spojenou s entesitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každé z těchto subtypů JIA většina pacientů vyhověla ACR Pedi 30 kritériím a prokázala zlepšení klinického stavu splněním sekundárních cílů studie, jako je počet citlivých kloubů a celkové hodnocení stavu lékařem. Bezpečnostní profil byl konzistentní s výsledky předchozích JIA studií.

Nebyly provedeny studie hodnotící účinek pokračování léčby přípravkem LIFMIOR u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem LIFMIOR. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky přípravku LIFMIOR po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětská pacienty s ložiskovou psoriázou

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

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

Výsledky ložiskové psoriázy u dětí po 12 týdnech

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

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

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

Po 12týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti přípravek LIFMIOR 0,8 mg/kg (až do 50 mg) jednou týdně po dobu dalších 24 týdnů. V průběhu otevřené periody byly pozorovány podobné odpovědi jako ve dvojité zaslepené periodě.

V průběhu randomizované periody vysazení léku zaznamenalo významně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovanými do skupiny léčené přípravkem LIFMIOR. Při pokračující léčbě odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku LIFMIOR v dávce 0,8 mg/kg (až do 50 mg) podávaného jednou týdně byla hodnocena v otevřené rozšířené studii na 181 pediatrických subjektech s ložiskovou psoriázou v délce až 2 roky následující po výše uvedené 48 týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s užíváním přípravku LIFMIOR byly obecně srovnatelné s výsledky 48 týdenní studií a neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou

Účinnost přípravku LIFMIOR byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Studie hodnotila 234 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhala předchozí terapie minimálně jedním, ale ne více než čtyřmi chorobu modifikujícími léky (DMARD). Přípravek LIFMIOR v dávkách 10 mg nebo 25 mg nebo placebo byly 2x týdně subkutánně podávány po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců. Výsledky této kontrolované studie byly vyjádřeny v procentech zlepšení revmatoidní artritidy s použitím kritérií odpovědi podle ACR (American College of Rheumatology).

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

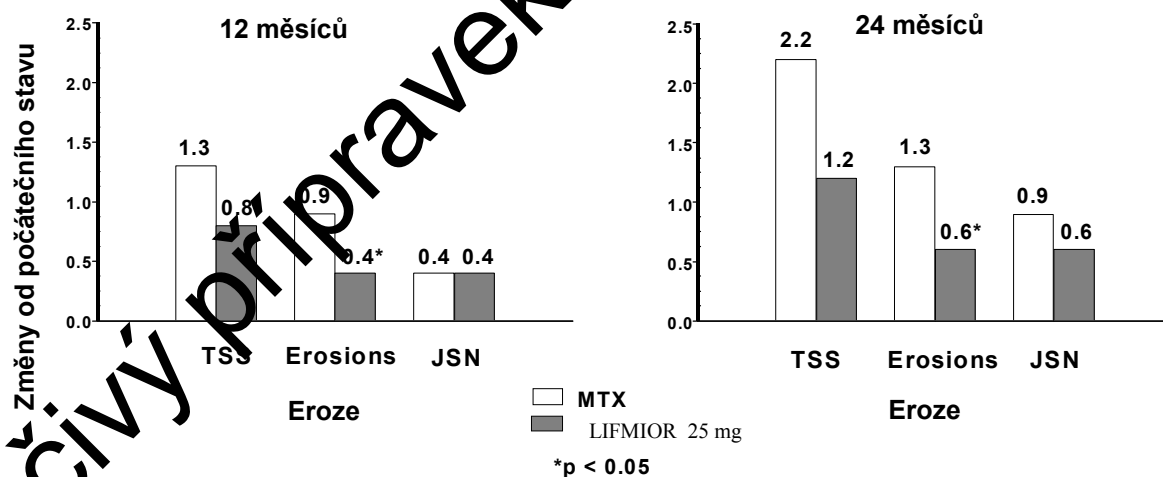
Přibližně 15% pacientů léčených přípravkem LIFMIOR bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR se klinická odpověď obvykle dostavila během 1-2 týdnů od zahájení a téměř vždy v ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg přípravku LIFMIOR byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby přípravkem LIFMIOR byly významně lepší než podávání placeba ve všech ukazatelích kritérií ACR, jakož i v dalších ukazatelích aktivity revmatoidní artritidy, které nebyly součástí hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR, jako např. ranní ztuhlost. V průběhu klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

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

Účinnost přípravku LIFMIOR byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. LIFMIOR byl podáván subkutánně v dávkách 10 nebo 25 mg 2× týdně po dobu až 24 měsíců. Dávky methotrexátu byly zvyšovány od 7,5 mg/týden až maximálně na 20 mg/týden po dobu prvních 8 týdnů studie a pokračovaly až 24 měsíců. Klinické zlepšení, včetně nástupu účinku do 2 týdnů při dávkách přípravku LIFMIOR 25 mg, bylo podobné tomu, jež bylo pozorováno u předchozích studií, a přetrvávalo až 24 měsíců. Při zahájení měli pacienti střední stupeň neschopnosti s průměrným skóre HAQ 1,4–1,5. Léčba přípravkem LIFMIOR 25 mg vedla po 12 měsících k podstatnému zlepšení a k dosažení normálního skóre HAQ (méně než 0,5) u 44 % pacientů. Tento přínos přetrvával ve 2. roce studie.

V této studii byly radiograficky vyhodnoceny strukturální změny kloubů a byly vyjádřeny jako změna TSS (Total Sharp Score) a jeho komponent, tj. skóre erozí a JSN (Joint Space Narrowing Score). Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. LIFMIOR v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících LIFMIOR v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi přípravkem LIFMIOR v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

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



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

Pacienti léčení kombinací LIFMIOR a methotrexát měli signifikantně vyšší odpovědi ACR 20, ACR 50 a ACR 70 a zlepšení ve skóre DAS a HAQ po 24 i po 52 týdnech než pacienti ve skupinách léčených monoterapií jedné z látek (výsledky jsou uvedeny v tabulce níže). Signifikanční výhody pro

přípravku LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

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

Hodnocený ukazatel	Methotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexát (n = 231)
Odpovědi ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remise ^c	14%	18%	27% ^{†,φ}
HAQ			
Základní	1,7	1,7	1,8
52. týden	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

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

b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

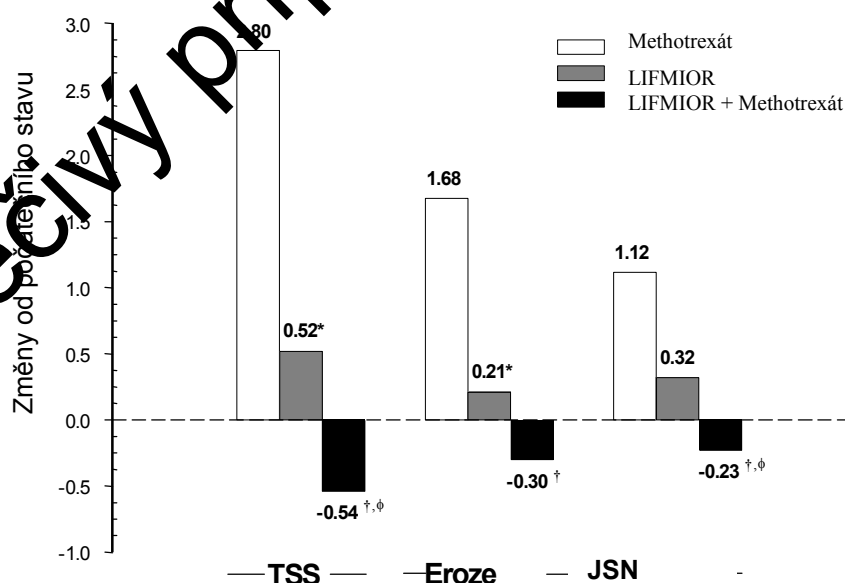
c: Remise je definována jako DAS <1,6

Párové porovnání p-hodnot: [†] = p < 0,05 k porovnání LIFMIOR + methotrexát vs.

methotrexát a ^φ = p < 0,05 k porovnání LIFMIOR + methotrexát vs. LIFMIOR.

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

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



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

Signifikanční výhody pro přípravek LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii přípravkem LIFMIOR v porovnání s monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

V analýze, v níž všichni pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu ze studie odešli, byli považováni za pacienty s progresí, bylo ve skupině pacientů léčených přípravkem LIFMIOR v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS = 0,5) v porovnání se skupinou léčenou samotným přípravkem LIFMIOR a samotným methotrexátem (62%, 50% a 36%, $p < 0,05$). Rozdíl mezi monoterapií přípravkem LIFMIOR a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ($p < 0,05$). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčby ve studii, byly podíly pacientů bez progresu v jednotlivých skupinách 78%, 70% a 61%.

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

Dospělí pacienti s ložiskovou psoriázou

LIFMIOR se doporučuje podávat pacientům definovaným v bodu 4.1. Pacienti „bez léčebné odpovědi“ jsou v cílové populaci definováni nedostatečnou odpovědí (PASI < 50 nebo PGA méně než dobrý), nebo zhoršením nemoci v průběhu léčby, pokud byli léčeni minimálně třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost přípravku LIFMIOR v porovnání s jinými způsoby celkové terapie u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou (reakující na jiné způsoby celkové terapie) nebyla ve studiích vyhodnocována přímo porovnáním přípravku LIFMIOR s jinými způsoby celkovými terapiemi. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost ve čtyřech randomizovaných dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech čtyřech studiích byl podíl pacientů v každé léčebné skupině, kteří dosáhli po 12 týdnech PASI 75 (tj. minimálně 75% zlepšení ve skóre Psoriasis Area and Severity Indexu oproti výchozí hodnotě).

Studie 1 byla studií 2. fáze klinického hodnocení u pacientů ve věku ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 10 % povrchu těla (BSA). 112 pacientů bylo randomizováno do skupiny, která dostávala dávku 25 mg přípravku LIFMIOR ($n = 57$) nebo placebo ($n = 55$) 2x týdně po dobu 24 týdnů.

Studie 2 hodnotila 652 pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou při použití stejných zařazovacích kritérií jako studie 1 spolu s minimální psoriatickou plochou a indexem závažnosti (PASI) 10 při screeningu. LIFMIOR byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1 x týdně, 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 2x týdně. V období prvních 12 týdnů dvojité zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek přípravku LIFMIOR. Po 12 týdnech léčby začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený přípravek LIFMIOR (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

Studie 3 hodnotila 583 pacientů a měla stejná zařazovací kritéria jako studie 2. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů 2x týdně přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg, nebo 50 mg, nebo

placebo. Potom po dobu následujících 24 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávkách 25 mg 2x týdně.

Studie 4 hodnotila 142 pacientů a měla podobná zařazovací kritéria jako studie 2 a 3. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů jednou týdně dávku 50 mg přípravku LIFMIOR nebo placebo, a potom po dobu následujících 12 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený přípravek LIFMIOR v dávce 50 mg jednou týdně.

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem LIFMIOR signifikantně vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (30 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týdnech dosáhlo PASI 75 56 % pacientů ve skupině léčené přípravkem LIFMIOR, v porovnání s 5 % pacientů, léčených placebem. Klíčové výsledky studií 2, 3 a 4 jsou uvedeny níže.

ODPOVĚDI PACIENTŮ S PSORIÁZOU VE STUDIÍCH 2, 3 A 4

Odpověď (%)	-----Studie 2-----					-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	-----LIFMIOR-----					-----LIFMIOR-----			-----LIFMIOR-----		
	Placebo n = 166 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 162 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 162 týden 24 ^a	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 164 týden 24 ^a	Placebo n = 193 týden 12	25 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	50 mg 2xtýdně n = 196 týden 12	Placebo n = 46 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 96 týden 12	50 mg 1xtýdně n = 90 týden 24 ^a
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75, %	4	34*	44	49*	55	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , čistá, nebo téměř čistá, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

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

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

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

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

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

Ve studii 4 měla přípravkem LIFMIOR léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 50 mg jednou týdně, se odpověď i nadále zlepšovala a ve 24. týdnu dosáhla u 71% PASI 75.

V dlouhodobých otevřených studiích (až 34 měsíců), v nichž byl LIFMIOR podáván nepřetržitě, byly udrženy klinické odpovědi a bezpečnost byla srovnatelná s krátkodobými studiemi.

Analýza údajů z klinických studií neprokázala žádné charakteristiky základního onemocnění, které by napomohly klinikům ve výběru nejvhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální). Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

Protilátky proti přípravku LIFMIOR

V séru některých osob léčených etanerceptem byly zjištěny protilátky proti etanerceptu. Všechny tyto protilátky byly non-neutralizační a jejich výskyt byl zpravidla dočasný. Zdá se, že s výskytem protilátek, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky není žádná souvislost.

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty etanerceptu v séru byly určovány metodou enzymatické imunoanalýzy (ELISA), která může detekovat ELISA-reaktivní degradační produkty, jakož i původní látku.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

I když podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita vyučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

V klinické studii byl LIFMIOR podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Střední hodnoty sérových koncentrací byly podobné těm, které byly zjištěny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Nejmladší děti (4 roky) měly sníženou clearance (zvýšily clearance, když

normalizovaly svoji hmotnost) ve srovnání se staršími dětmi (12 let) a s dospělými. Simulace dávkování naznačuje, že zatímco starší děti (od 10 do 17 let) mají hladiny v séru bližší hladinám, které byly stanoveny u dospělých, mladší děti mají hladiny zřetelně nižší.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

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

Dospělí

Absorpce

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jednotlivé dávce dosahuje maximální koncentrace přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při dávkování 2x týdně se očekávají ustálené koncentrace, které jsou přibližně dvakrát tak vysoké než koncentrace zjištěné po jednotlivé dávce. Průměrná maximální sérová koncentrace po podání jednotlivé subkutánní dávky 25 mg přípravku LIFMIOR zdravým dobrovolníkům dosahovala $1,65 \pm 0,66$ µg/ml a plocha pod křivkou byla $235 \pm 96,6$ µg · hod/ml.

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

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC_s etanerceptu 466 µg*h/ml pro 50 mg LIFMIOR jednou týdně (N=154) a 474 µg*h/ml pro 25 mg LIFMIOR dvakrát týdně (N=148).

Distribuce

Závislost koncentrace etanerceptu na čase zobrazuje biexponenciální křivka. Celkový distribuční objem etanerceptu je 7,6 l, zatímco distribuční objem v ustáleném stavu je 10,4 l.

Eliminace

Etanercept je pomalu vylučován z organismu. Poločas vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/hod., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/hod. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika přípravku LIFMIOR u pacientů s revmatoidní artritidou, u pacientů s ankylozující spondylitidou a u pacientů s ložiskovou psoriázou je podobná.

Není zjevný rozdíl ve farmakokinetice u žen a mužů.

Linearita

Závislost na dávce nebyla formálně hodnocena, ale v dávkovém rozmezí není zřejmé nasycení clearance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s přípravkem LIFMIOR nebyla zjevná žádná dávku limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií *in vitro* a *in vivo* je přípravek LIFMIOR považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální

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

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

Přípravek LIFMIOR nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opic druhu cynomolgus po podávání 2x týdně subkutánně po 4 nebo 26 po sobě jdoucích týdnů v dávce 15 mg/kg, což vedlo k sérovým koncentracím podle velikosti plochy pod křivkou více než 27x vyšším než zjištěným u lidí po doporučené dávce 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol (E421),

Sacharosa

Trometamol

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

Podmínky uchovávání rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I, 4 ml) s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a krytkou z plastické hmoty. Přípravek LIFMIOR se dodává v předplněných injekčních stříkačkách obsahujících vodu na injekci. Stříkačky jsou ze skla typu I.

Balení obsahuje 4 injekční lahvičky přípravku LIFMIOR, 4 předplněné injekční stříkačky obsahující vodu na injekci, 4 jehly, 4 adaptéry na lahvičku a 8 alkoholových tamponů.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití a zacházení

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

Úplný návod na přípravu a podání rekonstituované injekční lahvičky přípravku LIFMIOR je k dispozici v příbalové informaci bod 7 „Návod k přípravě a podávání injekcí přípravku LIFMIOR“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1165/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

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

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

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

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

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

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

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

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – EU/1/16/1165/002-004

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička přípravku LIFMIOR obsahuje etanerceptum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

4 injekční lahvičky s práškem
4 předplněné injekční stříkačky s 1 ml rozpouštědla
4 injekční jehly z nerez oceli
4 adaptéry na lahvičky
8 alkoholových tamponů

8 injekčních lahviček s práškem
8 předplněných injekčních stříkaček s 1 ml rozpouštědla
8 injekčních jehel z nerez oceli
8 adaptérů na lahvičky
16 alkoholových tamponů

24 injekčních lahviček s práškem
24 předplněných injekčních stříkaček s 1 ml rozpouštědla
24 injekčních jehel z nerez oceli
24 adaptérů na lahvičky
48 alkoholových tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Doporučuje se použít roztok přípravku LIFMIOR ihned po přípravě (maximálně do 6 hodin).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z NICH, POKUD JE TO YHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1165/002

EU/1/16/1165/003

EU/1/16/1165/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

LIFMIOR 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – EU/1/16/1165/002 - 004****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ**

LIFMIOR 25 mg prášek pro injekční roztok
etanerceptum
Subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNÍ STŘÍKAČKY– EU/1/16/1165/002 - 004****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro LIFMIOR
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml vody na injekci

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – (25 mg předplněná injekční stříkačka) - EU/1/16/1165/005 - 007

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka LIFMIOR obsahuje etanerceptum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

4 předplněné injekční stříkačky
4 alkoholové tampony

8 předplněných injekčních stříkaček
8 alkoholových tamponů

24 předplněných injekčních stříkaček
24 alkoholových tamponů

5. ZPŮSOB A ČESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

Řada pro podání injekce:

Podávejte injekci až potom, co roztok dosáhnul pokojové teploty (15 – 30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

Podávejte injekci pomalu pod úhlem 45° až 90° k povrchu kůže.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

LIFMIOR 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

TEXT NA ŠTÍTKU PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY – (25 mg předplněná injekční stříkačka) - EU/1/16/1165/005 - 007

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ

LIFMIOR 25 mg injekce
etanerceptum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

25 mg/0,5 ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – (50 mg předplněná injekční stříkačka) - EU/1/16/1165/008 - 010

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka LIFMIOR obsahuje etanerceptum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2 předplněné injekční stříkačky
2 alkoholové tampony

4 předplněné injekční stříkačky
4 alkoholové tampony

12 předplněných injekčních stříkaček
12 alkoholových tamponů

5. ZPŮSOB A ČESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

Řada pro podání injekce:

Podávejte injekci až potom, co roztok dosáhl pokojové teploty (15 – 30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

Podávejte injekci pomalu pod úhlem 45° až 90° k povrchu kůže.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

LIFMIOR 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

TEXT NA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE – (50 mg předplněná injekční stříkačka)
EU/1/16/1165/008 - 010

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ

LIFMIOR 50 mg injekce
etanerceptum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/1ml

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – (50 mg předplněné pero) - EU/1/16/1165/011 - 013

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 50 mg injekční roztok v předplněném peru
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno předplněné pero LIFMIOR obsahuje etanerceptum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru (MYCLIC)

2 předplněná pera (MYCLIC)
2 alkoholové tampony

4 předplněná pera (MYCLIC)
4 alkoholové tampony

12 předplněných per (MYCLIC)
12 alkoholových tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

Řada pro podání injekce:

Podajte injekci až potom, co roztok dosáhnul pokojové teploty (15 – 30 minut po vyjmutí přípravku z chladničky).

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte předplněná pera ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

LIFMIOR 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**TEXT NA PŘEDPLNĚNÉM PERU – (50 mg předplněné pero) - EU/1/16/1165/011 - 013****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ**

LIFMIOR 50 mg injekční roztok v předplněném peru
etanerceptum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/1 ml

6. JINÉ

MYCLIC Předplněné pero

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT VNĚJŠÍHO OBALU – (pro pediatrické použití) - EU/1/16/1165/001

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIFMIOR 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok pro pediatrické použití
etanerceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička přípravku LIFMIOR obsahuje etanerceptum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

4 injekční lahvičky s práškem
4 předplněné injekční stříkačky s 1 ml rozpouštědla
4 injekční jehly z nerez oceli
4 adaptéry na lahvičky
8 alkoholových tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

10 mg injekční lahvička je určena pro děti, kterým se předepisuje dávka 10 mg nebo méně. Postupujte podle pokynů lékaře.

Jedna injekční lahvička musí být použita jen na jednu dávku pro jednoho pacienta a zbývající roztok musí být zlikvidován.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Dodatečné podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Doporučuje se použít roztok přípravku LIFMIOR ihned po přípravě (maximálně do 6 hodin).

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1165/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

LIFMIOR 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – (pro pediatrické použití) - EU/1/16/1165/001****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ**

LIFMIOR 10 mg prášek pro injekční roztok
etanerceptum
Subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNÍ STŘÍKAČKY – (pro pediatrické použití) - EU/1/16/1165/001****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro LIFMIOR
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml vody na injekci

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

LIFMIOR 25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok Etanerceptum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám dá také pohotovostní kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom/a před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem LIFMIOR.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

1. Co je přípravek LIFMIOR a k čemu se používá

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek LIFMIOR použít k léčení středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy (chronický zánět kloubů)**, **psoriatické artritidy (chronický zánět kloubů s lupénkou)**, závažných **axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře)** včetně **ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)** a středně těžké až těžké **psoriázy (lupénka)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

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

U pacientů s psoriatickou artritidou postihující více kloubů může přípravek LIFMIOR zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým

poškozením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek LIFMIOR zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem není dostatečně účinná nebo pro ně není vhodná:
 - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
 - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo odpovídající reakce při podání běžně používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba, (nebo je nebyli schopni podstoupit).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek LIFMIOR používat

Nepoužívejte přípravek LIFMIOR

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku LIFMIOR se poraďte se svým lékařem.

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

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

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání přípravku LIFMIOR. Některé očkovací látky nemají být podávány v době léčby přípravkem LIFMIOR, např. ústy podávaná vakcína proti dětské obrně. Prosím, poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem LIFMIOR. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

Přípravek LIFMIOR se nemá za normálních okolností podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

Další léčivé přípravky a přípravek LIFMIOR

Informujte lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu) a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat přípravek LIFMIOR s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

Těhotenství a kojení

Přípravek LIFMIOR se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek LIFMIOR, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek LIFMIOR, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek LIFMIOR ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl určen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství přípravek LIFMIOR. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku LIFMIOR v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2, „Očkování“).

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

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

3. Jak se přípravek LIFMIOR používá

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

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

Dávkování u dospělých pacientů (věk 18 let a více)

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2x týdně, nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

Ložisková lupénka

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

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

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek LIFMIOR používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek LIFMIOR účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař zastavit podávání tohoto léku.

Použití u dětí a dospívajících

Vhodná dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek LIFMIOR nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto léku.

Cesta a způsob podání

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

Přípravek LIFMIOR se může používat s tekutinou nebo s jídlem nebo bez nich.

Prášek se musí před podáním rozpustit. **Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku LIFMIOR je k dispozici v bodu 7 „Návod k přípravě a podání injekce přípravku LIFMIOR“.** Roztok přípravku LIFMIOR se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

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

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

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

Když zapomenete podat přípravek LIFMIOR

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

Když přestanete podávat přípravek LIFMIOR

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Alergické reakce

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek LIFMIOR. Informujte neprodleně lékaře, nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

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

Závažné alergické reakce jsou vzácné, avšak kterýkoliv z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na přípravek LIFMIOR, proto byste měl/a neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

Závažné nežádoucí účinky

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

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

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

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

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; vyrážka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek; nízký počet bílých krvinek; nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet

krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bílé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévních stěn postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“).

- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které je klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; těžká kožní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích); zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek LIFMIOR uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici a štítku za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

Před přípravou roztoku přípravku LIFMIOR lze přípravek LIFMIOR uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek LIFMIOR musí být zlikvidován, pokud není použit do

čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se, zaznamenat si datum, kdy byl přípravek LIFMIOR vyjmut z chladničky a datum, po kterém musí být přípravek LIFMIOR zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Doporučuje se připravený roztok přípravku LIFMIOR ihned spotřebovat. Pokud je však roztok uchováván při teplotě do 25 °C, je možno jej použít po dobu až 6 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud zjistíte, že roztok není čirý, nebo že obsahuje částice. Roztok má být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic.

Pečlivě znehodnoťte připravený roztok, který nebyl použit do 6 hodin po otevření.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LIFMIOR obsahuje

Léčivou látkou je etanerceptum. Jedna injekční lahvička přípravku LIFMIOR 25 mg obsahuje etanerceptum 25 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Prášek: Mannitol (E421), sacharosa a trometamol.

Rozpouštědlo: Voda na injekci.

Jak přípravek LIFMIOR vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek LIFMIOR 25 mg dostáváte jako bílý prášek a rozpouštědlo k přípravě injekčního roztoku (prášek k přípravě injekce). Každé balení obsahuje 4, 8 nebo 24 injekční lahvičky s jednou dávkou prášku, 4, 8 nebo 24 předplněné injekční stříkačky s vodou na injekci, 4, 8 nebo 24 jehly, 4, 8 nebo 24 adaptéry na lahvičky a 8, 16 nebo 48 alkoholových tamponů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Pfizer Europe MA BEIG
Boulevard de la Woluwe 17
1050 Brussels
Belgie

Provozovatel:

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

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

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

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Pfizerpharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

7. Návod k přípravě a podávání injekce přípravku LIFMIOR

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

- a. Úvod
- b. Příprava před injekcí
- c. Příprava dávky přípravku LIFMIOR za použití „Návodu“ (na spodní straně balení)
- d. Přidávání rozpouštědla
- e. Odsání roztoku přípravku LIFMIOR z lahvičky
- f. Nasazení jehly na injekční stříkačku
- g. Výběr místa pro injekci
- h. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku LIFMIOR
- i. Likvidace zbylého odpadu

a. Úvod

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku LIFMIOR. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař a/nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce sobě nebo dítěti. Nesnažte se podat dávku léku, pokud si nejste jist(a), že rozumíte instrukci a umíte si injekci připravit a podat.

Tento lék nesmí být smíchán s žádným jiným lékem.

b. Příprava před injekcí

- Umyjte si pečlivě ruce.
- Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
- Balení s dávkou má obsahovat níže vyjmenované části (jestliže je nemá, nepoužijte ho a poraďte se s lékařem). Použijte pouze součásti zde uvedené. **NEPOUŽÍVEJTE** žádnou jinou injekční stříkačku.

1 injekční lahvička s přípravkem LIFMIOR

1 předplněná injekční stříkačka naplněná čirým bezbarvým rozpouštědlem (voda na injekci)

1 jehla

1 adaptér na lahvičky

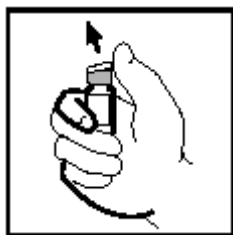
10 tampony napuštěné alkoholem

Zkontrolujte doby použitelnosti na štítcích lahvičky a předplněné injekční stříkačky. Po uplynutí měsíce a roku uvedených na obalu nesmí být použity.

c. Příprava dávky přípravku LIFMIOR k injekci

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

Obrázek 1

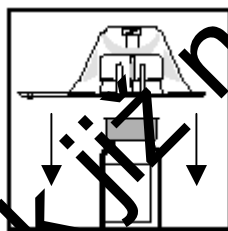


- Použijte nový tampon napuštěný alkoholem k očištění šedé zátky lahvičky s přípravkem LIFMIOR. Po očištění se už nedotýkejte rukama zátky a nedovolte, aby se zátka něčeho dotkla.
- Postavte lahvičku na čistý rovný povrch hrdlem nahoru.
- Odstraňte papír ze zadní části balení adaptéru.
- Položte adaptér lahvičky, stále ještě v plastickém obalu, na horní část lahvičky s přípravkem LIFMIOR tak, aby hrot adaptéru lahvičky směřoval do středu zvýšeného kruhu na horní části zátky lahvičky (viz obrázek 2).
- Jednou rukou držte lahvičku pevně na pracovní ploše. Druhou rukou **SILNĚ TLAČTE DOLŮ** na obal adaptéru, až ucítíte, jak hrot adaptéru proniká zátkou lahvičky, a **UČÍTE A USLYŠÍTE, JAK DO NÍ ADAPTÉR UDĚLAL DÍRU** (viz obrázek 3). **NE TLAČTE** adaptér dolů pod jakýmkoli úhlem (viz obrázek 4). Je důležité, aby hrot adaptéru úplně proniknul zátkou lahvičky.

Obrázek 2

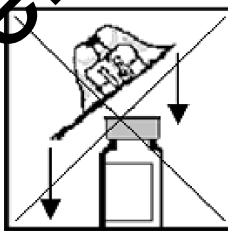


Obrázek 3



SPRÁVNĚ

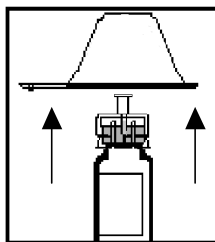
Obrázek 4



NESPRÁVNĚ

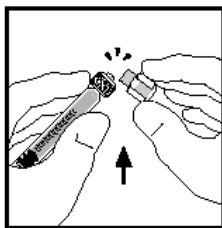
- Jednou rukou držte lahvičku, druhou pak odstraňte plastický obal z adaptéru lahvičky (viz obrázek 5).

Obrázek 5



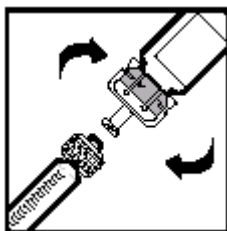
Odstraňte ochranný kryt ze špičky injekční stříkačky ulomením bílé krytky v místě perforace. To se provede držením límce bílé krytky jednou rukou a pevným uchopením konce bílé krytky druhou rukou a jejím střídavým ohýbáním dolů a nahoru až do jejího odlomení (viz obrázek 6). **NEODSTRAŇUJTE bílý límec,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

Obrázek 6



- Nepoužívejte stříkačku, která již měla ulomenou perforaci, začněte znovu s jiným dávkovacím balením.
- Držte skleněné tělo injekční stříkačky (ne bílý límec) jednou rukou, adaptér lahvičky (ne lahvičku) druhou rukou a spojte stříkačku s adaptérem vložením hrotu do otvoru a otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz obrázek 7).

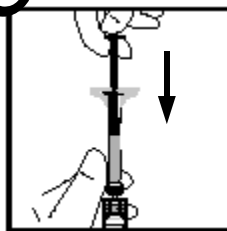
Obrázek 7



d. Přidávání rozpouštědla

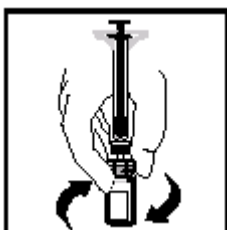
- Zatímco držíte lahvičku hrdlem nahoru na pracovní ploše, VELMI POMALU tlačte pístem, až bude všechno rozpouštědlo v lahvičce. Tímto působem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublinek) v roztoku (viz obrázek 8).
- Jakmile je rozpouštědlo v lahvičce s přípravkem LIFMIOR, píst se může samovolně zvedat. Je to důsledek tlaku vzduchu, což není důvodem ke znepokojení.

Obrázek 8



- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou rozpouštějte prášek několika jemnými krouživými pohyby (viz obrázek 9). **NETŘEPEJTE**. Počkejte, až se rozpustí veškerý prášek (obvykle méně než 10 minut). Vzniklý roztok by měl být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je běžné. **NEPOUŽÍVEJTE** přípravek LIFMIOR, jestliže se veškerý prášek do 10 minut nerozpustil. Začněte znovu s jiným balením.

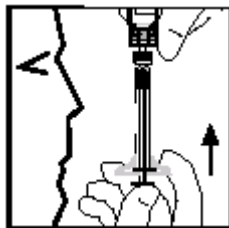
Obrázek 9



e. Odsání roztoku přípravku LIFMIOR z lahvičky

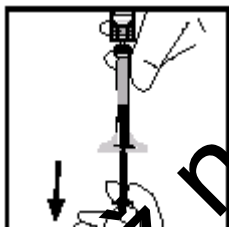
- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou a adaptérem držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí. Úplně stlačte píst směrem do lahvičky (viz obrázek 10).

Obrázek 10



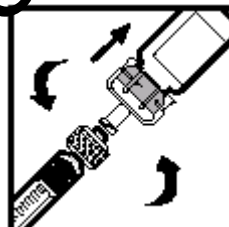
- Pak pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 11). Pro dospělé pacienty se z lahvičky odčerpá celý objem roztoku. Pro děti se do injekční stříkačky nasaje pouze část roztoku podle doporučení lékaře. Po nasátí roztoku z lahvičky můžete mít ve stříkačce nějaký vzduch.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

Obrázek 11



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

Obrázek 12



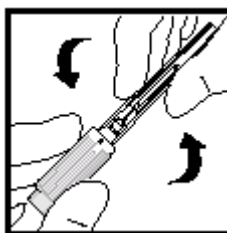
- Položte předpřipravenou injekční stříkačku na čistou rovnou pracovní plochu. Dávejte pozor, aby se špička stříkačky nedotkla. Dbejte na to, abyste přitom nestlačil(a) píst.

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

f. Nasazení jehly na injekční stříkačku

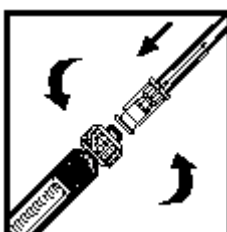
- Jehla je balena v plastovém obalu, aby byla sterilní.
- Při otvírání plastového obalu uchopte jeho krátký široký konec do jedné ruky. Druhou rukou chyťte jeho delší část.
- Ohýbáním většího konce nahoru a dolů ulomte pojistku (viz obrázek 13)

Obrázek 13



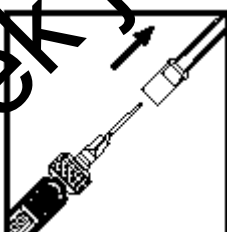
- Po odlomení pojistky odstraňte krátký široký konec plastového obalu.
- Jehla zůstane v delší části obalu.
- Držte obal s jehlou v jedné ruce, druhou rukou uchopte stříkačku a vložte její hrot do otvoru jehly.
- Spojte stříkačku s jehlou otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz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

Obrázek 14



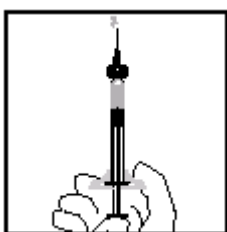
- Opatrně sejměte plastový kryt rovným tahem směrem od jehly. Dbejte přitom na to, abyste se jehlou ničeho nedotknul(a) (viz obrázek 15). Dejte pozor, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.

Obrázek 15



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

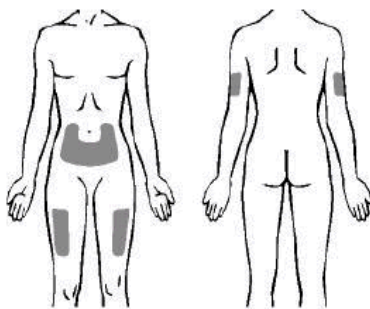
Obrázek 16



g. Výběr místa pro injekci

- Doporučují se 3 místa k podání injekce: (1) přední část střední oblasti stehna; (2) břicho, kromě oblasti do 5 cm kolem pupku; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 17). Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl/a byste použít vnější oblast horní části paže.

Obrázek 17

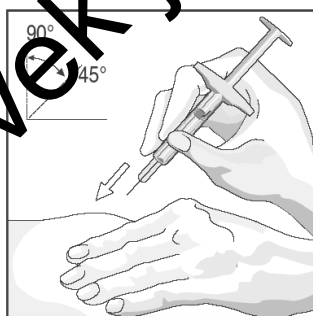


- Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 5 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná, zčervenalá nebo tvrdá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže (strie). (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.)
- Jestliže máte Vy nebo Vaše dítě lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakékoli zvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých kožních polí (lupénkou poškozená kůže).

h. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku LIFMIOR

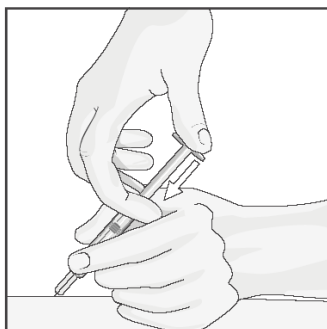
- Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku LIFMIOR alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
- Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
- Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 18). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro Vás nebo dítě nejvhodnější. Dávejte pozor, abyste netlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu, nebo velkou silou.

Obrázek 18



- Jakmile je celý jehla uvnitř, pusťte kůži, kterou jste drželi. Volnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržením její dolní části. Pak stlačte píst a **pomalou** a **ustálenou** rychlostí injikujte celý roztok (viz obrázek 19).

Obrázek 19



- Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu.
- Na místo vpichu přitlačte asi na 10 vteřin vatový tampon. Může dojít k slabému krvácení z injekčního místa. **NETŘETE** toto místo. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit.

i. Likvidace zbylého odpadu

- Injekční stříkačka a jehla nesmí být **NIKDY** znovu použity. Použitou jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

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

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

Etanerceptum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám dá také pohotovostní kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom/a před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem LIFMIOR.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

1. Co je přípravek LIFMIOR a k čemu se používá

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek LIFMIOR použít k léčení středně těžké až těžké revmatoidní artritidy (chronický zánět kloubů), psoriatické artritidy (chronický zánět kloubů s lupénkou), závažných axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc) a středně těžké až těžké psoriázy (lupénka) – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

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

U pacientů s psoriatickou artritidou postihující více kloubů může přípravek LIFMIOR zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým postižením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek LIFMIOR zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem není dostatečně účinná nebo pro ně není vhodná:
 - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
 - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo odpovídající reakce při podání běžně používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek LIFMIOR používat

Nepoužívejte přípravek LIFMIOR

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku LIFMIOR se poraďte se svým lékařem.

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

přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.

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

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání přípravku LIFMIOR. Některé očkovací látky nemají být podávány v době léčby přípravkem LIFMIOR, např. ústy podávaná vakcíny proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem LIFMIOR. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

Přípravek LIFMIOR se nemá za normálních okolností podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entesitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

Další léčivé přípravky a přípravek LIFMIOR

Informujte lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat přípravek LIFMIOR s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

Těhotenství a kojení

Přípravek LIFMIOR se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek LIFMIOR, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek LIFMIOR, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotnými matkami, kterým nebyl podáván přípravek LIFMIOR ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství přípravek LIFMIOR. Lékař Vám může rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku LIFMIOR v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2, „Odkování“).

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

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

3. Jak se přípravek LIFMIOR používá

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

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

Předpíchná stříkačka je k dispozici s dávkami o síle 25 mg a 50 mg.

Dávkování u dospělých pacientů (věk 18 let a více)

Rheumatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

Ložisková lupénka

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

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

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek LIFMIOR používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek LIFMIOR účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař zastavit podávání tohoto léku.

Použití u dětí a dospívajících

Vhodná dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Váš lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu přípravku LIFMIOR (10 mg, 25 mg nebo 50 mg).

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek LIFMIOR nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto léku.

Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření příslušné dávky.

Cesta a způsob podání

Přípravek LIFMIOR se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Přípravek LIFMIOR se může používat s tekutinou nebo s jídlem nebo bez nich.

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

Pro zapamatování je dobré si zapamatovat kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek LIFMIOR podán.

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

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

Když zapomenete podat přípravek LIFMIOR

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

Když přestanete podávat přípravek LIFMIOR

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Alergické reakce

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek LIFMIOR. Informujte neprodleně lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

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

Závažné alergické reakce jsou vzácné, avšak kterýkoliv z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na přípravek LIFMIOR, proto byste měl/a neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

Závažné nežádoucí účinky

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

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

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

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

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
Infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání,

svědění, bolesti a otoku). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; vyrážka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévních stěn postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sliznic); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným poruchám a k olupování kůže, lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích); zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buňkový karcinom (typ rakoviny kůže); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek LIFMIOR uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Po vyjmutí injekční stříkačky z chladničky **počkejte přibližně 15 - 30 minut, až dosáhne roztok přípravku LIFMIOR v injekční stříkačce pokojové teploty**. Neohřívejte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek LIFMIOR ihned použít.

Před přípravou roztoku přípravku LIFMIOR lze přípravek LIFMIOR uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek LIFMIOR musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek LIFMIOR vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek LIFMIOR zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Měl by být čirý nebo málo opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku LIFMIOR. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsane částice. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LIFMIOR obsahuje

25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Pomocnými látkami jsou:

Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda na injekci.

Jak přípravek LIFMIOR vypadá a co obsahuje toto balení

25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Přípravek LIFMIOR se dodává jako předplněné injekční stříkačky obsahující čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý injekční roztok (roztok pro injekce). Jedno balení obsahuje 4, 8 nebo 24

předplněných injekčních stříkaček a 4, 8 nebo 24 alkoholových tamponů. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Přípravek LIFMIOR se dodává jako předplněné injekční stříkačky obsahující čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý injekční roztok (roztok pro injekce). Jedno balení obsahuje 2, 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček a 2, 4 nebo 12 alkoholových tamponů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

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

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

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550655-51000

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 940

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

7. Návod k přípravě a podávání injekce přípravku LIFMIOR

Tento návod je rozdělen do následujících podbodů:

Úvod

- Krok 1: Příprava před injekcí**
- Krok 2: Výběr místa pro injekci**
- Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku LIFMIOR**
- Krok 4: Likvidace zbylého odpadu**

Úvod

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku LIFMIOR. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař a/nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce sobě nebo dítěti. Nesnažte se podat dávku léku, pokud si nejste jist/a, že rozumíte instrukci a umíte si injekci připravit a podat.

Roztok přípravku LIFMIOR nesmí být před použitím smíchán s žádným jiným lékem.

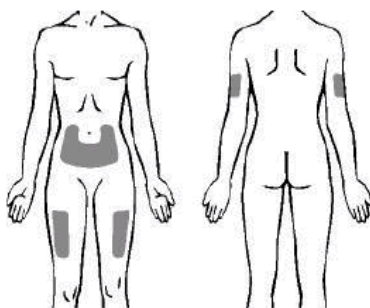
Krok 1: Příprava před injekcí

1. Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
2. Vyjměte z chladničky balení přípravku LIFMIOR obsahující předplněnou injekční stříkačku a položte je na rovnou pracovní plochu. Uchopte jeden z horních rohů a odloupněte papírový kryt z horní strany a ze stran podnosu. Vybalte jednu předplněnou injekční stříkačku a jeden alkoholový tampon a položte je na rovnou pracovní plochu. Netřepjte s předplněnou injekční stříkačkou LIFMIOR. Přehněte papírový kryt zpět přes podnos a vraťte krabičku se zbývajícími předplněnými injekčními stříkačkami zpět do chladničky. Přečtěte si bod 5 příbalové informace, jak přípravek LIFMIOR uchovávat. Máte-li jakékoli další otázky týkající se uchovávání přípravku, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry, nebo lékárníka.
3. **Měl(a) byste počkat 15 až 30 minut, až přípravek LIFMIOR v injekční stříkačce dosáhne pokojové teploty.** Během čekání na dosažení pokojové teploty **NESNÍMEJTE** kryt z jehly. Tím, že počkáte, až bude mít roztok pokojovou teplotu, bude pro Vás injekce příjemnější. Roztok přípravku LIFMIOR žádným způsobem neohřívejte (např. jej neohřívejte v mikrovlnné troubě, ani v horké vodě).
4. Shromážděte další součásti, které budete potřebovat. Ty zahrnují alkoholové tampony z krabičky přípravku LIFMIOR a smotek vaty nebo gázy.
5. Umyjte si pečlivě ruce teplou vodou a mýdlem.
6. Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Měl by být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku LIFMIOR. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Jestliže si nejste jist/a vzhledem roztoku, požádejte lékaře o spolupráci.

Krok 2: Výběr místa pro injekci

1. Při použití předplněné injekční stříkačky jsou doporučena tři místa podání injekce, která zahrnují: (1) přední střední část stehna; (2) břicho, kromě oblasti do 5 cm kolem pupku; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 1). Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl(a) byste použít vnější oblast horní části paže.

Obrázek 1



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

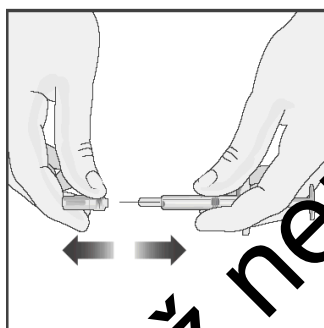
3. Jestliže máte Vy nebo Vaše dítě lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých kožních polí (lupénkou poškozená kůže).

Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku LIFMIOR

1. Krouživým pohybem otřete místo zamýšleného podání injekce přípravku LIFMIOR alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti až do podání injekce.
2. Zvedněte předplněnou injekční stříkačku z rovné pracovní plochy. Odstraňte kryt z jehly rovným tahem směrem od injekční stříkačky (viz obrázek 2). **Dávejte pozor, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu ohnutím nebo zkroucením krytu při jeho odstraňování.**

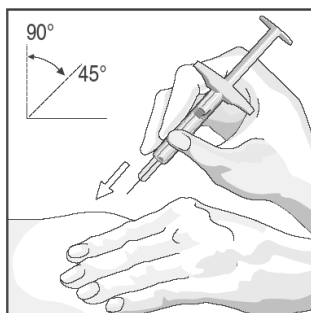
Po sejmutí krytu jehly může být na konci jehly kapka tekutiny; to je normální. Dbejte, aby se jehla nedotkla žádného jiného povrchu. Nedotýkejte se ani nenarážejte na táhlo. To by mohlo způsobit únik tekutiny.

Obrázek 2



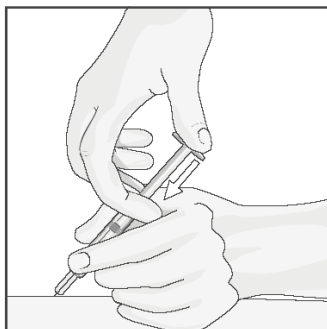
3. Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
4. Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 3). Až získáte zkušenosť, najdete si úhel, který bude pro Vás nebo dítě nejvhodnější. Dávejte pozor, abyste nevtlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu, nebo velkou silou.

Obrázek 3



5. Jakmile je celá jehla uvnitř, pusťte kůži. Uvolněnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržením její dolní části. Pak stlačte píst a **pomalou** a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 4).

Obrázek 4



6. Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu. V místě vpichu může dojít ke slabému krváčení. Na místo vpichu můžete přitlačit asi na 10 vteřin vatový tampon. **NETŘETE** toto místo. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit.

Krok 4: Likvidace zbylého odpadu

- Předplněná injekční stříkačka slouží pouze pro jedno použití. Injekční stříkačka a jehla nesmí být **NIKDY** znovu použity. **NIKDY** znovu nezakrývejte jehlu krytem. Jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

LIFMIOR 50 mg injekční roztok v předplněném peru Etanerceptum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám dá také pohotovostní kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom/a před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem LIFMIOR.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

1. Co je přípravek LIFMIOR a k čemu se používá

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

U dospělých (věk 18 let a více) se může LIFMIOR použít k léčení středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy (chronický zánět kloubů)**, **psoriatické artritidy (chronický zánět kloubů s lupénkou)**, **závažných axiálních spondylartritid (záněty kloubů v oblasti páteře)** včetně **ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)** a středně těžké až těžké **psoriázy (lupénky)** – ve všech případech obvykle pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

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

U pacientů s psoriatickou artritidou postihující více kloubů může přípravek LIFMIOR zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti. U pacientů se symetrickým bolestivým nebo otokovým

poškozením více kloubů (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek LIFMIOR zpomalit strukturální poškození těchto kloubů, způsobená chorobou.

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem není dostatečně účinná nebo pro ně není vhodná:
 - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
 - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo odpovídající reakce při podání běžně používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek LIFMIOR používat

Nepoužívejte přípravek LIFMIOR

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku LIFMIOR se poraďte se svým lékařem.

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

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

Děti a dospívající

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

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

Přípravek LIFMIOR se nemá za normálních okolností podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

Další léčivé přípravky a přípravek LIFMIOR

Informujte lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Vy nebo Vaše dítě byste neměli používat přípravek LIFMIOR s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

Těhotenství a kojení

Přípravek LIFMIOR se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek LIFMIOR, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek LIFMIOR, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek LIFMIOR ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), a šlo o hlášený žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství přípravek LIFMIOR. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku LIFMIOR v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2, „Očkování“).

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

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

3. Jak se přípravek LIFMIOR používá

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

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

Byl Vám předepsán přípravek LIFMIOR o síle 50 mg. Pro dávky 25 mg je dostupný přípravek LIFMIOR o síle 25 mg.

Dávkování u dospělých pacientů (věk 18 let a více)

Rheumatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaných 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku.

Ložisková lupénka

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

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

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek LIFMIOR používat, a zda je třeba léčení opakovat. Pokud nevykazuje přípravek LIFMIOR účinek na Váš stav po 12 týdnech, může lékař zastavit podávání tohoto léku.

Použití u dětí a dospívajících

Vhodná dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Váš lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu přípravku LIFMIOR (10 mg, 25 mg nebo 50 mg).

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek LIFMIOR nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto léku. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření příslušné dávky.

Cesta a způsob podání

Přípravek LIFMIOR se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Přípravek LIFMIOR se může používat s tekutinou nebo s jídlem nebo bez nich.

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

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

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

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

Když zapomenete podat přípravek LIFMIOR

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

Když přestanete podávat přípravek LIFMIOR

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Alergické reakce

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek LIFMIOR. Informujte neprodleně lékaře, nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

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

Závažné alergické reakce jsou vzácné, avšak kterýkoliv z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na přípravek LIFMIOR, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

Závažné nežádoucí účinky

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

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

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

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

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
Infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání,

svědění, bolesti a otoku). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; vyrážka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bílé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévních stěn postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sliznic); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným poruchám a k olupování kůže, lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích); zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buňkový karcinom (typ rakoviny kůže); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek LIFMIOR uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na předplněném peru MYCLIC za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávejte předplněná pera ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

Po vyjmutí předplněného pera z chladničky **počkejte přibližně 15 - 30 minut, až dosáhne roztok přípravku LIFMIOR v peru pokojové teploty**. Neohřívajte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek LIFMIOR ihned použít.

Před přípravou roztoku přípravku LIFMIOR lze přípravek LIFMIOR uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek LIFMIOR musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek LIFMIOR vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek LIFMIOR zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v peru prohlédnutím přes průhledné inspekční okénko. Roztok by měl být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku LIFMIOR. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LIFMIOR obsahuje

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

Pomocnými látkami jsou:

Sacharosa, chlorid sodný, arginin-hydrochlorid, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda na injekci.

Jak přípravek LIFMIOR vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek LIFMIOR se dodává jako injekční roztok v předplněném peru (MYCLIC) (roztok pro injekce). Pero MYCLIC obsahuje čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý injekční roztok. Jedno balení obsahuje 2, 4, nebo 12 per a 2, 4 nebo 12 alkoholových tamponů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

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

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

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 483 5700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Pfizer 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 66 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

7. Použití předplněného pera MYCLIC k injekci přípravku LIFMIOR

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

Úvod

Krok 1: Příprava před injekcí přípravku LIFMIOR

Krok 2: Výběr místa pro injekci

Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku LIFMIOR

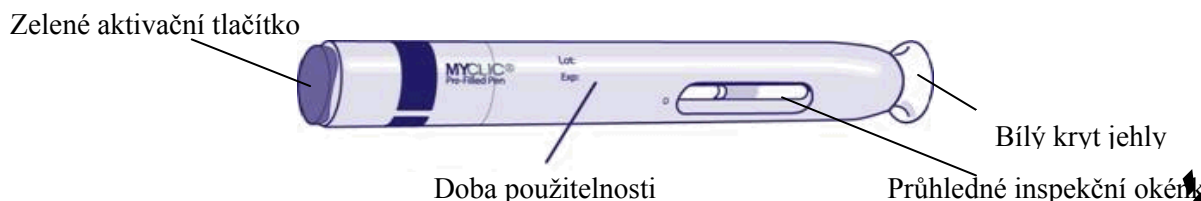
Krok 4: Likvidace použitého pera MYCLIC

Úvod

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

Obrázek 1.

MYCLIC předplněné pero



Krok 1: Příprava před injekcí přípravku LIFMIOR

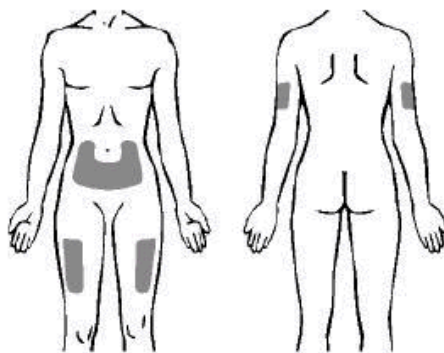
1. Zvolte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
2. Shromážděte všechny součásti, které budete potřebovat k injekci, a položte je na zvolenou pracovní plochu:
 - a) **Jedno předplněné pero MYCLIC a jeden alkoholový tampon** (vyjměte je z krabičky s pery, kterou uchováváte v chladničce). Netřepte pero.
 - b) **Jeden smotek vaty nebo gázy.**
3. **Zkontrolujte dobu použitelnosti (měsíc/rok) na peru.** Pokud doba použitelnosti vypršela, pero nepoužívejte a obraťte se na svého lékárníka pro pomoc.
4. Zkontrolujte roztok v peru prohlédnutím přes průhledné inspekční okénko. Roztok by měl být čirý nebo mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku LIFMIOR. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.
5. **Ponechte bílý kryt jehly na místě a počkejte 15 - 30 minut**, až roztok přípravku LIFMIOR v peru dosáhne pokojové teploty. Tím, že počkáte, až bude mít roztok pokojovou teplotu, bude pro Vás injekce příjemnější. Neohřívejte ho žádným jiným způsobem. **Vždy uchovávejte pero mimo dohled a dosah dětí.**

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

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

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

Obrázek 2.



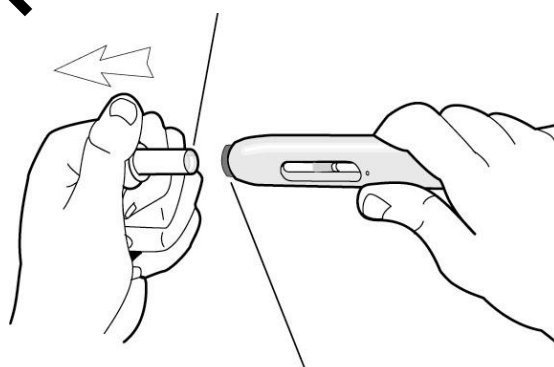
2. Každá injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Nepodávejte injekci do oblasti, kde je kůže bolestivá, pohmožděná nebo hrubá. Vyhněte se místům s jizvami nebo s narušenou strukturou kůže. (Je vhodné si vždy označit místa předchozích injekcí.).
3. Jestliže máte lupénku,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

Krok 3: Podání injekčního roztoku přípravku LIFMIOR

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

Obrázek 3.

Bílý kryt jehly

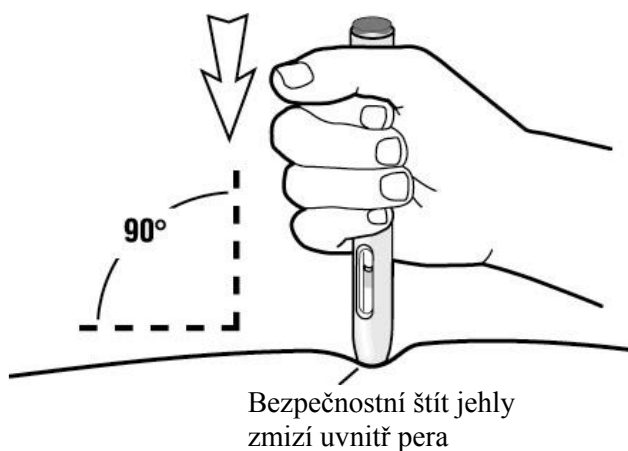


Fialový bezpečnostní štít jehly

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

prohloubení kůže (viz obrázek 4). Pero lze aktivovat pouze, když je bezpečnostní kryt jehly zcela zasunutý uvnitř pera.

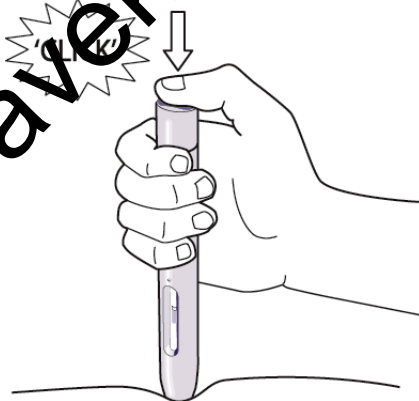
Obrázek 4.



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

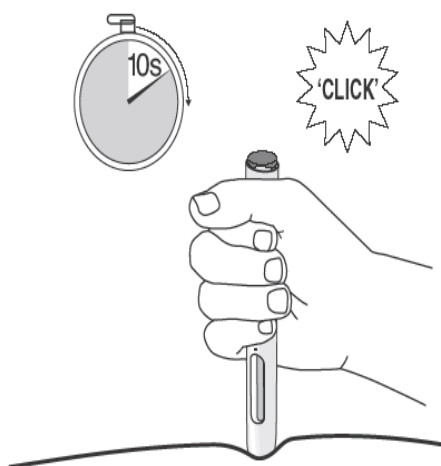
Poznámka – Pokud se Vám nedaří zahájit injekci výše popsáním způsobem, zatlačte pero ještě pevněji proti kůži a poté znovu stiskněte zelené tlačítko.

Obrázek 5.

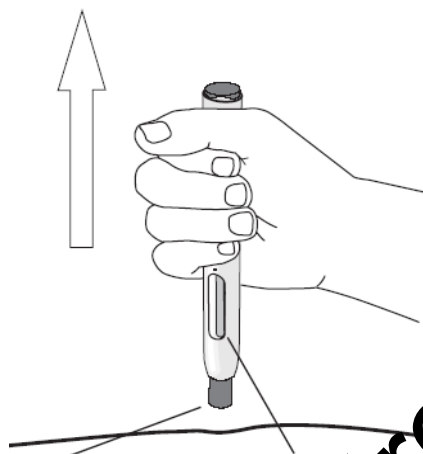


Až uslyšíte druhé cvaknutí (nebo po uplynutí 10 sekund, pokud neuslyšíte druhé cvaknutí), je injekce ukončena (viz obrázek 6). Nyní můžete vytáhnout pero z kůže (viz obrázek 7). Jakmile vytáhnete pero z kůže, fialový bezpečnostní štít se automaticky vytáhne a zakryje jehlu.

Obrázek 6.



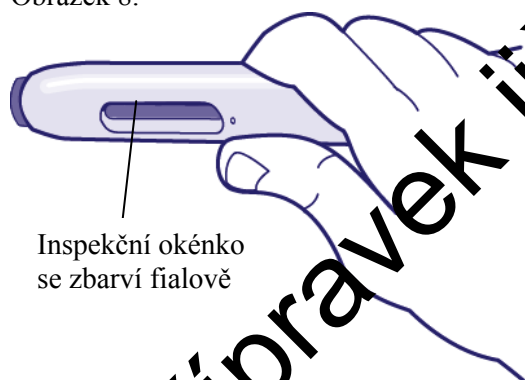
Obrázek 7.



Fialový bezpečnostní štít
se vytáhne, aby zakryl
jehlu

Inspekční okénko se zbarví
fialově

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



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

Krok 4: Likvidace použitého pera MYCLIC

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

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám dá také pohotovostní kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom/a před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem LIFMIOR.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

Informace v této příbalové informaci jsou seřazeny do následujících 7 bodů:

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

1. Co je přípravek LIFMIOR a k čemu se používá

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

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

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:

- Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let
- Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo odpovídající reakce při podání běžně používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek LIFMIOR používat

Nepoužívejte přípravek LIFMIOR

- jestliže je dítě, o které pečujete, alergické na etanercept nebo kteroukoli další složku léku (uvedenou v bodě 6). Jestliže dítě pocítí příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku LIFMIOR a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže dítěti hrozí rozvoj závažné krevní infekce zvané sepse. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže má dítě infekci jakéhokoli druhu. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku LIFMIOR se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u dítěte objeví alergická reakce, jako je svírání na hrudi, sípání, závrať nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku LIFMIOR a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se dítěti rozvíjí nová infekce nebo je před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem LIFMIOR.
- **Infekce/cukrovka:** Poradte se s lékařem, jestliže dítě už mělo opakující se infekci nebo trpí cukrovkou nebo jinými stavy, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vašeho dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že bude nadále sledovat dítě na přítomnost infekcí i poté, co přestane používat přípravek LIFMIOR.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem LIFMIOR byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem LIFMIOR. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do pohotovostní karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud dítě mělo tuberkulózu, nebo pokud bylo v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.
- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud dítě má nebo mělo v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se dítě začne léčit přípravkem LIFMIOR. Léčba přípravkem LIFMIOR může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek LIFMIOR používat.
- **Hepatitida C:** Informujte lékaře, pokud dítě mělo hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem LIFMIOR, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u dítěte objeví jakékoli známky nebo příznaky jako přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékařskou pomoc. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušování podávání přípravku LIFMIOR.
- **Poruchy nervového systému a oční poruchy:** Informujte lékaře, jestliže má dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu. Lékař určí, zda je přípravek LIFMIOR vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte lékaře, jestliže dítě mělo v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku LIFMIOR.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než bude dítěti předepsán přípravek LIFMIOR, informujte lékaře, jestliže dítě má nebo mu někdy byl diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.

U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné.

Děti a dospělí, kterým je přípravek LIFMIOR podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny.

U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván přípravek LIFMIOR nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako přípravek LIFMIOR, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí.

Někteří pacienti užívající přípravek LIFMIOR onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.

- **Plané neštovice:** Upozorněte lékaře, jestliže se dítě dostalo do kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku LIFMIOR. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek LIFMIOR by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, lékaře, pokud dítě ze vaší péči má zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek LIFMIOR se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Informujte lékaře, má-li dítě ze vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** Informujte svého lékaře, trpí-li dítě cukrovkou nebo užívá-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u dítěte během léčby přípravkem LIFMIOR nutné snížit dávku léků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání přípravku LIFMIOR. Některé očkovací látky nemají být podávány v době léčby přípravkem LIFMIOR, např. ústy podávaná vakcína proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním dítěte.
- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených přípravkem LIFMIOR. Informujte lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolesti břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

Přípravek LIFMIOR se nemá za normálních okolností podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

Další léčivé přípravky a přípravek LIFMIOR

Informujte lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Dítě by nemělo používat přípravek LIFMIOR s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

Těhotenství a kojení

Přípravek LIFMIOR se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek LIFMIOR, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván přípravek LIFMIOR, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván přípravek LIFMIOR ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství přípravek LIFMIOR. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické

pracovníky informoval(a) o užívání přípravku LIFMIOR v těhotenství ještě před tím, než novorozenec dostane jakoukoli vakcínu (další informace viz bod 2, „Očkování“).

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

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

3. Jak se přípravek LIFMIOR používá

Použití u dětí a dospívajících

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

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

Vhodná dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Lékař Vám poskytne detailní návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

10 mg injekční lahvička je určena pro děti, kterým se předepíše dávka 10 mg nebo méně. Jedna injekční lahvička by měla být použita jen na jednu dávku pro jednoho pacienta a zbývající roztok by měl být zlikvidován.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let, nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg přípravku LIFMIOR na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud přípravek LIFMIOR nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto léku.

Cesta a způsob podání

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

Přípravek LIFMIOR se může používat s tekutinou nebo s jídlem nebo bez nich.

Prášek se musí před použitím rozpustit. **Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku LIFMIOR je k dispozici v bodu 7 „Návod k přípravě a podání injekce přípravku LIFMIOR“.** Roztok přípravku LIFMIOR se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

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

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

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

Když zapomenete podat přípravek LIFMIOR

Jestliže zapomenete podat dávku, měl(a) byste ji aplikovat ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte. Potom pokračujte s injekcemi léku v obvyklé dny. Jestliže si nevzpomenete podat injekci v ten den, kdy ji má dítě dostat, nedávejte mu dvojitou dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Když přestanete podávat přípravek LIFMIOR

Po přerušení se mohou vrátit příznaky onemocnění.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Alergické reakce

Jestliže se u dítěte vyskytne některý z následujících stavů, nedávejte dítěti dále přípravek LIFMIOR. Informujte neprodleně lékaře nebo běžte do nejbližšího zdravotnického zařízení.

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

Závažné alergické reakce jsou vzácné. Jestliže má dítě některý z výše uvedených příznaků, může mít alergickou reakci na přípravek LIFMIOR, proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže pozorujete některý z následujících stavů, dítě může potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

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

- Znamky **zánětu cévní stěny**, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění.

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i smrtí). Pokud se u dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, neprodleně informujte lékaře nebo zavezte dítě do nejbližšího zdravotnického zařízení.

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

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
Infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku). Reakce v místě injekce (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení). U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; vyrážka; svědění; protilátky proti normální tkáni (typická pro autoprotilátky).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévní stěny postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukémie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známky a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže, lichenoidní reakce (svědivé červenofialové kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích); zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek LIFMIOR uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Před přípravou roztoku přípravku LIFMIOR lze přípravek LIFMIOR uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchovávan v chladu (v chladničce). Přípravek LIFMIOR musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat s datem, kdy byl přípravek LIFMIOR vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek LIFMIOR zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky). Toto nové datum použitelnosti nesmí překročit datum použitelnosti vyznačené na vnějším obalu.

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

Nepoužívejte tento přípravek, pokud zjistíte, že roztok není čirý nebo že obsahuje částice. Roztok má být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LIFMIOR obsahuje

Léčivou látkou je etanerceptum. Jedna lahvička přípravku LIFMIOR 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem pro pediatrické použití obsahuje etanerceptum 10 mg. Po rozpouštění roztok obsahuje etanerceptum 10 mg/ml.

Pomocnými látkami jsou:

Prášek: Mannitol (E421), sacharosa a trometamol.

Rozpouštědlo: Voda na injekci.

Jak přípravek LIFMIOR vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek LIFMIOR 10 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem pro pediatrické použití se dodává jako bílý prášek pro přípravu injekčního roztoku (prášek pro přípravu injekce) s rozpouštědlem. Jedno balení obsahuje 4 injekční lahvičky, 4 předplněné injekční stříkačky s vodou na injekci, 4 injekční jehly, 4 adaptéry na lahvičky a 8 alkoholových tamponů.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgie

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

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

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

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 940

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

7. Návod k přípravě a podávání injekce přípravku LIFMIOR

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

- a. Úvod
- b. Příprava před injekcí
- c. Příprava dávky přípravku LIFMIOR k injekci
- d. Přidávání rozpouštědla
- e. Odsání roztoku přípravku LIFMIOR z injekční lahvičky
- f. Nasazení jehly na injekční stříkačku
- g. Výběr místa pro podání injekce
- h. Příprava místa pro podání injekce a podání roztoku přípravku LIFMIOR
- i. Likvidace zbylého odpadu

a. Úvod

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku LIFMIOR. Pečlivě si ho přečtěte a postupujte podle něho krok za krokem. Lékař dítěte a/nebo sestra Vám vysvětlí správnou techniku podání injekce a množství, které má být dítěti podáno. Nesnažte se podat dítěti dávku léku, dokud si nejste jist/a, že rozumíte instrukci a umíte injekci připravit a podat.

Tato injekce se nesmí mísit v jedné injekční stříkačce ani injekční lahvičce s jinými léky. Návod, jak přípravek LIFMIOR uchovávat, viz bod 5.

b. Příprava před injekcí

- Umyjte si pečlivě ruce.
- Najděte si čistou, dobře osvětlenou a rovnou pracovní plochu.
- Balení s dávkou má obsahovat níže vyjmenované části (jestliže je nemá, nepoužijte ho a poraďte se s lékárníkem). Použijte pouze součásti zde uvedené. **NEPOUŽÍVEJTE** žádnou jinou injekční stříkačku.

1 injekční lahvička s přípravkem LIFMIOR

1 předplněná injekční stříkačka naplněná čirým bezbarvým rozpouštědlem (voda na injekci)

1 jehla

1 adaptér na lahvičku

2 tampony napuštěné alkoholem

- Zkontrolujte dobu použitelnosti přípravku na štítku lahvičky i stříkačky. Po uplynutí měsíce a roku uvedených na obalu nesmí být použity.

c. Příprava dávky přípravku LIFMIOR k injekci

- Vyndejte injekční lahvičku s přípravkem LIFMIOR z podnosu.
- Odstraňte krytku z plastické hmoty z lahvičky s přípravkem LIFMIOR. **NESNÍMEJTE** šedou zátku ani hliníkový uzávěr horní části lahvičky (viz obrázek 1).

Obrázek 1

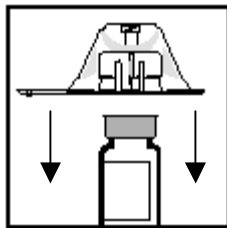


- Použijte nový tampon napuštěný alkoholem k očištění šedé zátky lahvičky s přípravkem LIFMIOR. Po očištění se už nedotýkejte zátky rukama ani ničím jiným.
- Posuňte lahvičku na čistý rovný povrch hrdlem nahoru.
- Odstraňte papír ze zadní části balení adaptéru.
- Položte adaptér lahvičky, stále ještě v plastickém obalu, na horní část lahvičky LIFMIOR tak, aby hrot adaptéru lahvičky směřoval do středu zvýšeného kruhu na horní části zátky lahvičky (viz obrázek 2).
- Jednou rukou držte lahvičku pevně na pracovní ploše. Druhou rukou **SILNĚ TLAČTE DOLŮ** na obal adaptéru, až ucítíte, jak hrot adaptéru proniká zátkou lahvičky, a **UCÍTÍTE A USLYŠÍTE, JAK DO NÍ ADAPTÉR UDĚLAL DÍRU** (viz obrázek 3). **NETLAČTE** adaptér dolů pod jakýmkoli úhlem (viz obrázek 4). Je důležité, aby hrot adaptéru úplně proniknul zátkou lahvičky.

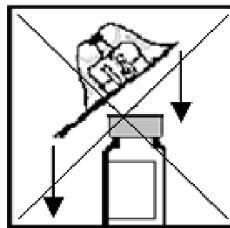
Obrázek 2



Obrázek 3

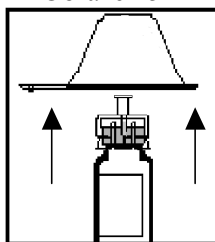


Obrázek 4

SPRÁVNĚNESPRÁVNĚ

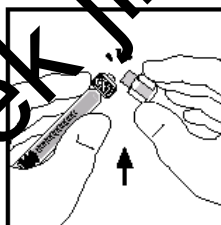
- Jednou rukou držte lahvičku, druhou pak odstraňte plastický obal z adaptéru lahvičky (viz obrázek 5).

Obrázek 5



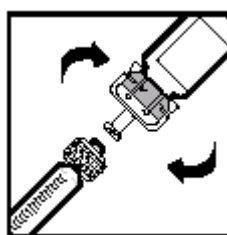
- Odstraňte ochranný kryt ze špičky injekční stříkačky ulomením bílé krytky v místě perforace. To se provede držetím límce bílé krytky jednou rukou a pevným uchopením konce bílé krytky druhou rukou a jejím střídavým ohýbáním dolů a nahoru až do jejího odlomení (viz obrázek 6). **NEODSTRAŇUJTE bílý límec,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

Obrázek 6



- Nepoužívejte stříkačku, která již měla ulomenou perforaci mezi špičkou injekční stříkačky a límcem. Začněte znovu s jiným dávkovacím balením.
- Držte sklerenizované tělo injekční stříkačky (ne bílý límec) jednou rukou, adaptér lahvičky (ne lahvičku) druhou rukou a spojte stříkačku s adaptérem vložení hrotu do otvoru a otáčením ve směru hodinových ručiček až do úplného zajištění (viz obrázek 7).

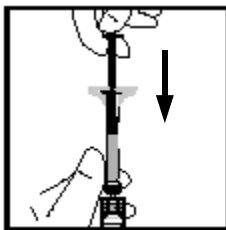
Obrázek 7



d. Přidávání rozpouštědla

- Zatímco držíte lahvičku hrdlem nahoru na pracovní ploše, **VELMI POMALU** tlačte pístem, až bude všechno rozpouštědlo v lahvičce. Tímto způsobem se zamezí vzniku pěny (množství vzduchových bublinek) v roztoku (viz obrázek 8).
- Jakmile je rozpouštědlo v lahvičce s přípravkem LIFMIOR, píst se může samovolně zvedat. Je to důsledek tlaku vzduchu, což není důvodem ke znepokojení.

Obrázek 8



- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou, rozpouštějte prášek několika jemnými krouživými pohyby (viz obrázek 9). **NETŘEPEJTE** s lahvičkou. Počkejte, až se rozpustí veškerý prášek (obvykle méně než 10 minut). Vzniklý roztok by měl být čirý, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez hrudek, vloček nebo částic. V lahvičce může zůstat bílá pěna – to je běžné. **NEPOUŽÍVEJTE** přípravek LIFMIOR, jestliže se veškerý prášek do 10 minut nerozpustil. Začněte znovu s jiným balením.

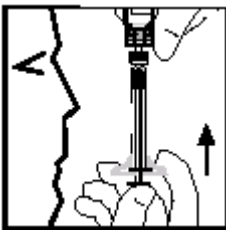
Obrázek 9



e. Odsání roztoku přípravku LIFMIOR z injekční lahvičky

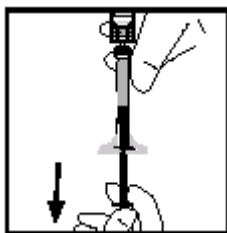
- Váš lékař nebo zdravotní sestra Vás poučí o správném množství roztoku, které musí být nasáto z injekční lahvičky. Pokud Vám lékař nedal tyto instrukce, prosím, kontaktujte ho.
- Se stříkačkou stále spojenou s lahvičkou a adaptérem, držte lahvičku dnem vzhůru ve výši očí. Úplně stlačte píst směrem do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

Obrázek 10



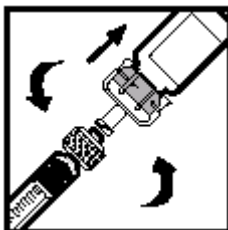
- Pak pomalu táhněte píst zpět a nasávejte roztok do injekční stříkačky (viz obrázek 11). Pro děti se do injekční stříkačky nasaje pouze část roztoku podle doporučení lékaře. Po nasátí roztoku z lahvičky můžete mít ve stříkačce nějaký vzduch. Neznepokojujte se tím, odstraníte jej v následujícím kroku.

Obrázek 11



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

Obrázek 12

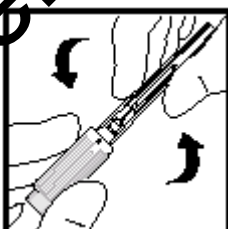


- Položte předplněnou injekční stříkačku na čistou rovnou pracovní plochu. Dávejte pozor, aby se špička ničeho nedotknula. Dbejte na to, abyste přitom nestlačili píst.

f. Nasazení jehly na injekční stříkačku

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

Obrázek 13



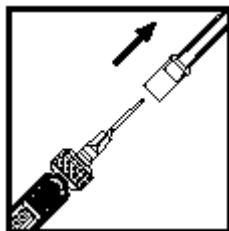
- Po odlomení pojistky odstraňte krátký široký konec plastového obalu.
- Jehla zůstane v delší části obalu.
- Držte obal s jehlou v jedné ruce, druhou rukou uchopte stříkačku a vložte její hrot do otvoru obalu.
- Spojte stříkačku s jehlou otáčením ve směru hodinových ručiček, až do úplného zajištění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

Obrázek 14



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

Obrázek 15



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

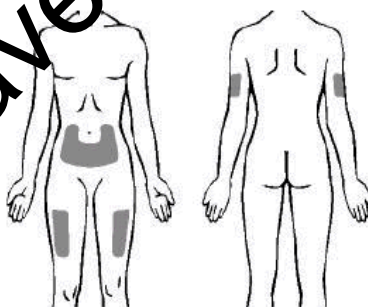
Obrázek 16



g. Výběr místa pro injekci

- Doporučují se 3 místa k podání injekce: (1) přední část střední oblasti stehna; (2) břicho, kromě oblasti do 5 cm kolem pupku; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 17). Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl(a) byste použít vnější oblast horní části paže.

Obrázek 17



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

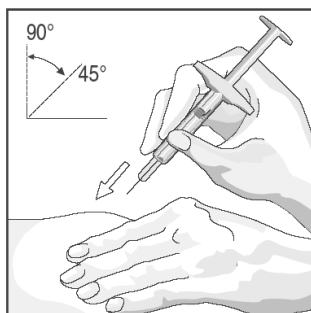
Jestliže má dítě lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých kožních polí (lupénkou poškozená kůže).

h. Příprava místa pro injekci a podání injekčního roztoku přípravku LIFMIOR

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

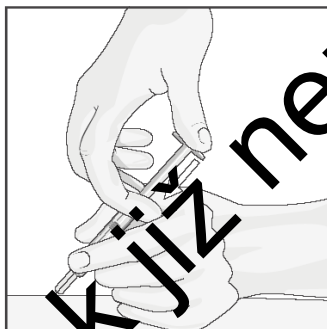
- Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 18). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro dítě nejpohodlnější. Dávejte pozor, abyste netlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu, nebo velkou silou.

Obrázek 18



- Jakmile je celá jehla uvnitř, pusťte kůži, kterou jste držel(a). Volnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržáním její dolní části. Pak **slabě** stlačte píst a **pomalou** a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 19).

Obrázek 19



- Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu.
- Na místo vpichu přitlačte asi na 10 vteřin vatový tampon. Může dojít k slabému krvácení z injekčního místa. **NEŠKŮTE** toto místo. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit.

i. Likvidace zbylého odpadu

- Injekční stříkačka a jehla nesmí být **NIKDY** znovu použity. Použitou jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

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