

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LIFMIOR 25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 25 mg etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktorreceptor p75 Fc-fusionsprotein, som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i et mammalt ekspressionssystem fra kinesiske hamstres ovarier (CHO). Etanercept er en dimer af et chimerisk protein, som gensplejjes ved sammensmeltning af to ekstracellulære, ligandbindende domæne af human tumornekrosefaktorreceptor -2 (TNF- α /p75) til Fc-domænet af human IgG1. Denne Fc-komponent indeholder hængslet, CH₂- og CH₃-regioner, men ikke CH₁-området for IgG1. Etanercept indeholder 934 aminosyrer og har en tilsyneladende molekylvægt på ca. 150 kilodalton. Etanercepts specifikke aktivitet er $1,7 \times 10^6$ enheder/mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).

Pulveret er hvidt. Solvensen er en klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

LIFMIOR i kombination med methotrexat er indikeret til behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid arthritis hos voksne, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler incl. methotrexat (med mindre det er kontraindikeret) har været utilstrækkeligt.

LIFMIOR kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

LIFMIOR er også indikeret til behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid arthritis hos voksne, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

LIFMIOR, alene eller i kombination med methotrexat, er vist at reducere udviklingen af ledsader, målt ved hjælp af røntgen, og at forbedre den fysiske funktion.

Juvenil idiopatisk arthritis

Behandling af polyarthritis (reumafaktor-positiv eller -negativ) eller udvidet oligoarthritis hos børn og unge i alderen fra 2 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for methotrexat.

Behandling af psoriasisarthritis hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for methotrexat.

Behandling af enthesitis-relateret artrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for konventionel behandling.

LIFMIOR er ikke undersøgt hos børn under 2 år.

Psoriasisartrit

Behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk medicinsk behandling har været utilstrækkeligt. Hos patienter med psoriasisartrit har LIFMIOR vist sig at forbedre den fysiske funktion og at reducere udviklingen af perifere leddskader, målt ved hjælp af røntgen, hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

Behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, hvor responset på konventionel behandling har været utilstrækkeligt.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Behandling af voksne med svær nonradiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-scanning (MRI), der har vist utilstrækkeligt respons på nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Plaque psoriasis

Behandling af voksne med moderat til svær plaque psoriasis, som har vist utilstrækkeligt respons på, eller viste sig at være intolerante overfor, anden systemisk behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA), eller hvor den systemiske behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller PUVA er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk plaque psoriasis

Behandling af kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede med eller intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med LIFMIOR bør iværksættes og overvåges af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis, nonradiografisk aksial spondylartrit, plaque psoriasis eller pædiatrisk plaque psoriasis. Patienter i behandling med LIFMIOR bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

LIFMIOR findes i styrkerne 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

25 mg LIFMIOR, indgivet to gange om ugen, er den anbefalede dosis. Alternativt kan 50 mg indgives en gang om ugen, hvilket har vist sig at være sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet en gang om ugen.

For de ovenfor nævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås i løbet af 12 uger. Fortsat behandling bør nøje revurderes hos patienter, som ikke responderer inden for dette tidsrum.

Plaque psoriasis

Den anbefalede dosis er 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen indgives i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen. Behandlingen med LIFMIOR bør fortsættes indtil remission er nået, i op til 24 uger. Fortsat behandling ud over 24 uger kan være relevant for visse voksne patienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør stoppes hos patienter, som ikke viser respons efter 12 uger. Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med LIFMIOR er indiceret. Dosis bør være 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen.

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering. Dosering og indgivelse er den samme som hos voksne på 18-64 år.

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Den anbefalede dosis er 0,4 mg/kg (op til maksimalt 25 mg per dosis) indgivet to gange ugentligt som subkutan injektion med et interval på 3-4 dage mellem doserne, eller 0,8 mg/kg (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen. Seponering bør overvejes hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 4 måneder.

Hætteglasset med 10 mg kan være bedre egnet til administration til børn med JIA, der vejer mindre end 25 kg.

Der er ikke gennemført formelle kliniske forsøg hos børn i alderen 2-3 år. Begrænsede sikkerhedsdata fra et patientregister tyder dog på, at sikkerhedsprofilen hos børn i alderen 2-3 år svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne og børn på 4 år og derover ved doser på 0,8 mg/kg s.c. ugentligt (se pkt. 5.1).

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 2 år med juvenil idiopatisk artrit ikke relevant.

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen i op til 24 uger. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 12 uger.

Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med LIFMIOR er indiceret. Dosis bør være 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 6 år med plaque psoriasis ikke relevant.

Indgivelsesmåde

LIFMIOR indgives ved subkutan injektion. LIFMIOR pulver til injektionsvæske skal rekonstitueres i 1 ml solvens inden brug (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om tilberedning og indgivelse af rekonstitueret LIFMIOR findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR".

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med LIFMIOR bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inkl. kroniske eller lokaliserede infektioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer skal registreres (eller angives) klart og tydeligt i patientjournalen. Dette vil forbedre sporbarheden af de biologiske lægemidler.

Infektioner

Patienterne bør undersøges for infektioner før, under og efter behandling med LIFMIOR, under hensyntagen til at middeleliminationshalveringstiden for etanercept er ca. 70 timer (spændende fra 7 til 300 timer).

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af LIFMIOR (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, virus og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampe- og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med LIFMIOR, bør overvåges nøje. Indgivelse af LIFMIOR skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af LIFMIOR til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrænsende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

Der er indberettet tilfælde af aktiv tuberkulose, herunder miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal position, hos patienter i behandling med LIFMIOR.

Før behandling med LIFMIOR påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Dette studie bør omfatte en detaljeret anamnese om tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nuværende behandling med immunsuppressiva. Der bør udføres hensigtsmæssige screeningsstudier, dvs Mantoux' intrakutane tuberkulinreaktion og røntgen af thorax, på alle patienter. Nationale anbefalinger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier noteres i patientens 'Patientkort'. Receptudstedernes opmærksomhed henledes på risikoen for falsk negative resultater af Mantoux-testen, specielt hos patienter som er alvorligt syge eller immunforsvækkede.

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med LIFMIOR ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med anti-tuberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med LIFMIOR påbegyndes. I denne situation bør risk-benefit-forholdet ved behandlingen med LIFMIOR overvejes meget nøje.

Alle patienter skal informeres om at søge lægelig rådgivning, hvis der viser sig tegn/symptomer, som kunne tyde på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vægtøgning/vægttab, let feber) under eller efter behandling med LIFMIOR.

Hepatitis B-reaktivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men

HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med LIFMIOR. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis LIFMIOR gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med LIFMIOR og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med LIFMIOR. LIFMIOR skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hepatitis C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administration af LIFMIOR og anakinra er blevet forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni sammenlignet med LIFMIOR alene. Denne kombination har ikke vist øget klinisk værdi. Derfor anbefales denne kombinerede brug af LIFMIOR og anakinra ikke (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk nytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.5).

Allergiske reaktioner

Der er hyppigt rapporteret om allergiske reaktioner associeret med indgivelse af LIFMIOR. Allergiske reaktioner har inkluderet angio-ødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandlingen med LIFMIOR ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Svækkelse af immunforsvaret

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder LIFMIOR, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF formidler betændelse og modulerer celleimmunrespons. I et studie med 49 voksne patienter med reumatoid artrit, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ingen tegn på nedsættelse af tardiv overfølsomhed, nedsættelse af immunoglobulin-niveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

To patienter med juvenil idiopatisk artrit udviklede varicellainfektion og tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden følgetilstande. Patienter, som er signifikant udsat for varicellavirus, bør midlertidigt stoppe behandlingen med LIFMIOR, og profylaktisk behandling med varicella zoster immunoglobulin bør overvejes.

Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med immunosuppression er ikke blevet vurderet.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

Maligne og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

Der er efter markedsføringen modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og lungecarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af lymfom blandt patienter, der fik en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebo-patienter var kortere end for patienter, der fik TNF-antagonistbehandling. Efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret leukæmitilfælde hos patienter, der har fået behandling med TNF-antagonister. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfom og leukæmi hos patienter med reumatoid artrit med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

På baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre hæmatopoietiske eller solide maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes. Det bør udvises forsigtighed, hvis behandling med en TNF-antagonist overvejes hos patienter med malign sygdom i anamnesen, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler maligne tilstande.

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling $\leq$ 18 år), herunder LIFMIOR. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og yngre voksne behandlet med TNF-antagonister.

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med LIFMIOR. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med LIFMIOR, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med LIFMIOR. Der er ingen data til rådighed om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får LIFMIOR. I et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, randomiseret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid-vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med LIFMIOR i stand til at rejse en effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok-polysakkarid-vaccine, men aggregattitrene var moderat lavere, og få patienter havde dobbelt stigning i titrene i sammenligning med patienter, som ikke fik LIFMIOR. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Dannelse af autoantistof

Behandling med LIFMIOR kan resultere i dannelse af autoimmunantistoffer (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med LIFMIOR. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med LIFMIOR, som tidligere har haft bloddyskrasi. Alle patienter og forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på bloddyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning, bleghed) mens de er i behandling med LIFMIOR, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal LIFMIOR-behandling ophøre.

Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med LIFMIOR (se pkt. 4.8); Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke har været foretaget nogle kliniske studier for at evaluere LIFMIOR-behandling af patienter med multipel sclerose, har kliniske studier af andre TNF antagonist hos patienter med multipel sclerose vist forøgelse i sygdoms aktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, incl. neurologisk vurdering, anbefales, når LIFMIOR udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

I en kontrolleret klinisk afprøvning af 70 års varighed med patienter med reumatoid artrit resulterede kombinationen LIFMIOR og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund, og sikkerhedsprofilen for LIFMIOR givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler, der er rapporteret fra studier af LIFMIOR og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved LIFMIOR-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) er ikke fastslået.

Brugen af LIFMIOR i kombination med andre systemiske behandlinger eller med lysbehandling til behandling af psoriasis er ikke undersøgt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er dosisjustering til patienter med renal eller hepatisk svækkelse ikke nødvendig; klinisk erfaring med disse patienter er begrænset.

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af LIFMIOR i patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (CHF).

Der har været postmarketingrapporter om forværring af CHF, med og uden identificerbare fremskyndende faktorer hos patienter der tager LIFMIOR. Der har også været sjældne (< 0,1 %) rapporter om nyopstået CHF, herunder CHF hos patienter uden kendt forudeeksisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske forsøg, der evaluerede brugen af LIFMIOR i behandlingen af CHF, blev afsluttet før tiden på grund af manglende effektivitet. Selvom de ikke er endelige, antyder data fra ét af disse forsøg en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var anvist til LIFMIOR-behandling.

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 189 indlagte patienter behandlet med LIFMIOR eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis, var LIFMIOR ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med LIFMIOR var signifikant højere efter 6 måneder. LIFMIOR bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med LIFMIOR af patienter, som også har moderat til svær alkoholisk hepatitis.

Wegeners granulomatose

Et placebo-kontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med LIFMIOR sammen med standardbehandling (incl. cyclophosphamid eller methotrexate, og glucokortikoider) i gennemsnitligt 25 måneder, viste ikke at LIFMIOR var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Hyppigheden af ikke-kutane maligniteter af forskellige type var signifikant højere hos patienter behandlet med LIFMIOR end i kontrolgruppen. LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med LIFMIOR er påbegyndt hos patienter, der får medicin mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af den anti-diabetiske medicin hos nogle af disse patienter.

Specielle populationer

Aldre

I fase 3-forsøgene med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år, som fik LIFMIOR, sammenlignet med yngre patienter. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, specielt med henblik på forekomst af infektioner.

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter om muligt bringes à jour med al immunisering i overensstemmelse

med gældende retningslinjer for immunisering, før behandling med LIFMIOR påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

Inflammatorisk tarmsygdom (IBD) og uveitis hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA)
Der har været rapporter om IBD og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

For voksne patienter i behandling med LIFMIOR og anakinra blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter behandlet med enten LIFMIOR eller anakinra alene (historiske data).

I et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie blandt voksne patienter, der basalt blev behandlet med methotrexat, blev patienterne behandlet med LIFMIOR og anakinra desuden observeret at have en større hyppighed af alvorlige infektioner (7 %) og neutropeni end patienterne behandlet med LIFMIOR (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinationen af LIFMIOR og anakinra har ikke vist øgede kliniske fordele og anbefales derfor ikke.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I et klinisk studie med voksne patienter i behandling med sulfasalazin, hvortil LIFMIOR blev tilføjet, havde patienterne i kombinationsgruppen et statistisk signifikant fald i middelværdierne for hvide blodlegemer sammenlignet med grupperne, der blev behandlet med enten LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske forsøg, hvor LIFMIOR blev indgivet sammen med glukocorticoider, salicylater (undtagen sulfasalazin), non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), smertestillende midler eller methotrexat. Se pkt. 4.4 om råd om vaccination.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydende, farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel-interaktioner i studier med methotrexat, digoxin og warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker kontraception under behandlingen med LIFMIOR og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på skader på fostre eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n=370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret oddsratio 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Typen af de alvorlige medfødte misdannelser svarede til dem, der hyppigst blev rapporteret i den almene befolkning, og der blev ikke fundet et bestemt mønster i abnormiteterne. Studiet påviste ikke en øget hyppighed af spontan abort, dødsfødsel, for tidlig fødsel eller mindre misdannelser. Et andet observationelt registerstudie omfattende flere lande sammenlignede risikoen for negative graviditetsudfald hos kvinder, der blev eksponeret for etanercept

i de første 90 dage af graviditeten (n=425) sammenlignet med dem, der blev eksponeret for ikke-biologiske lægemidler (n=3497), og her blev der ikke observeret en øget risiko for alvorlige misdannelser (odds ratio [OR]= 1,22, 95 % CI: 0,79-1,90; justeret OR = 0,96, 95 % CI: 0,58-1,60 efter justering efter land, maternel sygdom, paritet, maternel alder og rygning tidligt i graviditeten). Studiet viste heller ingen øget risiko for mindre alvorlige misdannelser, for tidlig fødsel, dødfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Etanercept passerer placenta og er påvist i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniske effekt af dette er ikke kendt, men spædbørnene kan have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn inden for 16 uger efter moderens sidste LIFMIOR-dosis anbefales generelt ikke.

Amning

Etanercept udskilles i human mælk efter subkutan administration. Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Da immunglobuliner lige som mange andre lægemidler kan udskilles i human mælk, skal der tages en beslutning om, hvorvidt amning skal ophøre, eller brugen af LIFMIOR skal ophøre under amning, idet fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen af kvinden tages i betragtning.

Fertilitet

Der foreligger ikke prækliniske data angående peri- og postnatal etanercept toksicitet, eller hvad angår etanercepts virkning på fertilitet og generel reproduktionsevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (som smerte, hævelse, kløe, rødme og blødning på indstiksstedet), infektioner (som infektioner i de øvre luftveje, bronkitis, blærebetændelse og hudinfektioner), allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber.

Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger for LIFMIOR: TNF-antagonister som LIFMIOR påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner og cancer. Alvorlige infektioner ses hos færre end 1 ud af 100 patienter, der behandles med LIFMIOR. Rapporterne har omfattet fatale og livstruende infektioner og sepsis. Der er også rapporteret om forskellige maligniteter i forbindelse med brugen af LIFMIOR, herunder bryst- og lungecancer samt cancer i hud og lymfekirtler (lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse inkluderer sjældne rapporter om pancytopeni og meget sjældne rapporter om aplastisk anæmi. Centrale og perifere demyeliniserende hændelser er blevet set henholdsvis sjældent og meget sjældent i forbindelse med brug af LIFMIOR. Der har været sjældne rapporter om lupus, lupus-relaterede sygdomme og vaskulitis.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg på voksne og på postmarketing erfaring.

Indenfor organsystemklassifikationerne, er bivirkningerne opført under overskrifter om hyppighed (antal patienter der forventes at komme ud for reaktionen). De følgende kategorier benyttes: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfek tion, bronkitis, blærebetænd else, hudinfek- tion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella- infektion)*		Hepatitis B reakivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekar cinom (se pkt. 4.4)
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagic (makrofagaktiv eringssyndrom) *
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplastisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafyl- aktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet				CNS- demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniseren- de hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserend e polyneuropati, demyeliniseren-		

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
				de polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjertheinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjertheinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lunnesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtig udslæt	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vasculitis), erytema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Reaktioner på injektions- stedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid arthritis, som i kliniske forsøg blev behandlet med LIFMIOR i op til ca. 6 år, inklusiv 231 patienter behandlet med LIFMIOR i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om ialt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis behandlet med LIFMIOR. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med LIFMIOR. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med

plaque psoriasis behandlet med LIFMIOR blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræft.

Der blev rapporteret om 18 tilfælde af lymfom hos 7.416 patienter behandlet med LIFMIOR i kliniske studier omfattende reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og psoriasis.

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungecarcinom og lymfom), er blevet modtaget i postmarketingperioden (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionssteder blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med LIFMIOR (36 % *versus* 9 %). Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned og fortog sig efterfølgende i hyppighed. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos LIFMIOR-behandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosteroider eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

I kontrollerede studier med patienter med plaque psoriasis fik ca. 13,6 % af patienterne behandlet med LIFMIOR reaktioner på injektionsstedet i løbet af de første 12 ugers behandling sammenlignet med 3,4 % af patienterne behandlet med placebo.

Alvorlige infektioner

I placebo-kontrollerede forsøg blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af alvorlige infektioner (dødelige, livstruende, eller som kræver hospitalisering eller intravenøs antibiotikabehandling). Alvorlige infektioner forekom hos 6,3 % af patienterne med reumatoid artrit, som blev behandlet med LIFMIOR i op til 48 måneder. Disse infektioner omfattede f.eks. absces (forskellige steder), bakteriæmi, bronkitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarré, diverticulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk arthritis, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vasculitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede forsøg, hvor patienterne blev behandlet med enten LIFMIOR alene, methotrexat alene eller LIFMIOR i behandling med methotrexat, var antallet af alvorlige infektioner det samme i behandlingsgrupperne. Det kan dog ikke udelukkes, at kombinationen af LIFMIOR og methotrexat kan være forbundet med en stigning i infektionsraten.

Der var ingen forskel i infektionsraten blandt patienter behandlet med LIFMIOR og patienter, som fik placebo mod plaque psoriasis, i placebo-kontrollerede studier af op til 24 ugers varighed. Blandt de alvorlige infektioner, som patienter i behandling med LIFMIOR kunne blive ramt af, var cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokok-fasciitis, myositis, septisk blod, diverticulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasis arthritis indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af LIFMIOR. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med LIFMIOR hos patienter, som har tilgrundliggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjertestop, patienthistorie med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). LIFMIOR behandling kan forøge dødeligheden hos patienter med etableret sepsis.

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med LIFMIOR, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektion (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster), bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402

patienter, som blev behandlet med LIFMIOR. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var patienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer (1:40), højere hos patienter, som modtog behandling med LIFMIOR (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved randomiseret bestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med LIFMIOR, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med LIFMIOR vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

Der har været sjældne rapporter om patienter, herunder reumatoid faktorer positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupus-lignende syndrom eller udslæt, som er kompatibel med subaktiv kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

Der har været postmarketersrapporter om pancytopeni og aplastisk anæmi, hvoraf visse havde dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,06 % (hyppighed 'sjælden'). I de kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af interstitiel lungesygdom 0,47 % (hyppighed 'ikke almindelig'). Der er efter markedsføring rapporteret om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), nogle med dødelig udgang.

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med LIFMIOR og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med LIFMIOR alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofiltælling $< 1000/\text{mm}^3$). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,54 % (hyppighed 'ikke almindelig'). I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af autoimmun hepatitis 0,24 % (hyppighed 'ikke almindelig').

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generelt var bivirkningerne hos de pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit af samme hyppighed og type som dem, man så hos voksne patienter. Forskellene i forhold til de voksne og andre specielle faktorer omtales i følgende afsnit.

Typen af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil, idiopatisk artrit i alderen 2 til 18 år, var generelt milde til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt under eftervirkninger (se også pkt. 4.4), appendicit, gastroenteritis, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, oesofagitis/gastritis, gruppe A streptokok septisk chok, type 1 diabetes mellitus, samt infektion af bløddeler eller post-operative sår.

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik LIFMIOR i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders uafbrudt forlænget behandling. Typen og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af LIFMIOR til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik LIFMIOR i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og anklustning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

I kliniske studier omkring juvenil idiopatisk artrit var der ingen indberetninger om makrofag-aktiverings-syndrom.

Post-marketing har der været rapporter om inflammatorisk tarmsygdom og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR, herunder meget få tilfælde, som kunne tyde på genopblussen af symptomer ved genoptagelse af behandling (se pkt. 4.4).

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med pædiatrisk plaque psoriasis var de indberettede bivirkninger de samme som dem, man havde set i tidligere studier hos voksne med plaque psoriasis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af nytte/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid artrit. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på 32 mg/m² efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m², indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid artrit tog ved en fejltagelse 62 mg LIFMIOR subkutant to gange om ugen i tre uger uden at registrere uønskede virkninger. Der er ingen kendt modgift mod LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) hæmmere.

ATC-kode: L04AB01.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid arthritis. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovia og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisarthritis og i serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusiv T-celler, til forhøjede TNF niveauer i psoriasis læsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet.

TNF og lymfotoksin er pro-inflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladereceptorer: 55-kilodalton (p55) og 75-kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer menes at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimere, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselige receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent kompetitive inhibitorer af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunoglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis og hudpatologien ved plaque psoriasis formidles af pro-inflammatoriske molekyler, som er bundet i et netværk, der kontrolleres af TNF. Etanercepts virkningsmekanisme menes at være dens kompetitive hæmning af TNF-bindingen til celleoverflade TNF-receptorer, hvilket forhindrer TNF-formulerede cellereaktioner ved at gøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også modulere biologiske reaktioner, som kontrolleres af yderligere *downstream*-molekyler (f.eks. cytokiner, adhesionsmolekyler eller proteinaser), som forårsages eller reguleres af TNF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra fire randomiserede, kontrollerede studier hos voksne med reumatoid arthritis, et studie hos voksne med psoriasisarthritis, et studie hos voksne med ankyloserende spondylitis, et studie hos voksne med nonradiografisk aksial spondylarthritis, fire studier hos voksne med plaque psoriasis, tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis og et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis.

Voksne patienter med reumatoid arthritis

LIFMIORs effekt blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 patienter med aktiv reumatoid arthritis, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end tre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Der blev givet doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo subkutant to gange om ugen i 6 måneder i træk. Resultaterne af disse kontrollerede forsøg blev angivet i procentvis forbedring af reumatoid arthritis ved anvendelse af *American College of Rheumatology's* (ACR) kriterier for respons.

ACR 20 og 50 respons var højere hos patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder end hos patienter behandlet med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: LIFMIOR 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ LIFMIOR *versus* placebo ved alle tidspunkter for både ACR 20 og ACR 50 respons).

Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik LIFMIOR, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik LIFMIOR, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. LIFMIOR var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid arthritis, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand

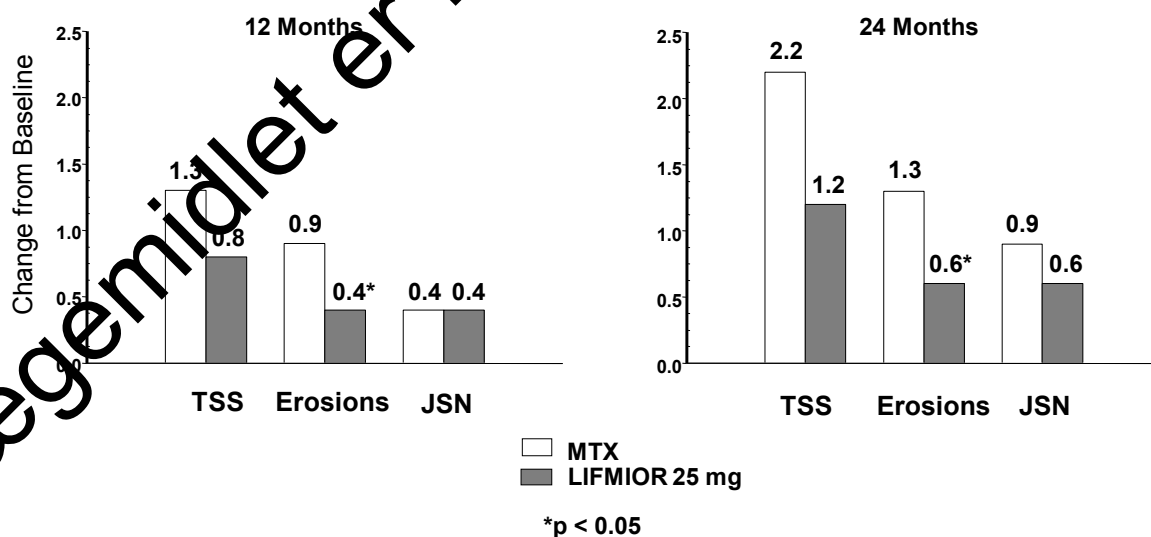
(SHT), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthritis-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

Efter ophør med LIFMIOR vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med LIFMIOR efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik LIFMIOR uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier. Fortsat, varigt respons er set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik LIFMIOR uden afbrydelse.

Effekten af LIFMIOR blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis (<3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg blev administreret subkutant to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsatte herefter i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for LIFMIOR 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredsstatus (SHT). Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterede i i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

I dette forsøg blev strukturel ledskaade vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i *Total Sharp Score* (TSS) og dets bestanddele, erosions score og score for forsnævring af ledspalter (JSN). Røntgenbilleder af hænder/håndled og fødder blev vurderet ved *baseline* og efter hhv. 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg LIFMIOR havde gennemgående mindre effekt på den strukturelle skade end dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bedre end methotrexat med hensyn til erosion score efter både 12 og 24 måneder. Forskellene i TSS og JSN mellem methotrexat og LIFMIOR 25 mg var ikke statistisk signifikant. Resultaterne skitseret i figuren nedenfor.

RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF <3 ÅRS VARIGHED



I et andet aktivt kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid arthritis behandlet med LIFMIOR alene (25 mg to gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om ugen, median dosis 20 mg) og en kombination af LIFMIOR og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 682 voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis af 6 måneder til 20 års varighed (median 5 år), som havde en mindre end

tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

Gruppen af patienter i behandling med LIFMIOR i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20, ACR 50, ACR 70 respons og forbedring af DAS og HAQ score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af enkeltterapi grupperne (resultater vises neden for). Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder.

RESULTER FOR KLINISK EFFEKT EFTER 12 MÅNEDER: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF 6 MÅNEDER TIL 20 ÅRS VARIGHED

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^a			
ACR20	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			
Baseline score ^b	5,5	5,5	5,5
Uge 52 score ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, b lev betragtet som ikke-responderende.

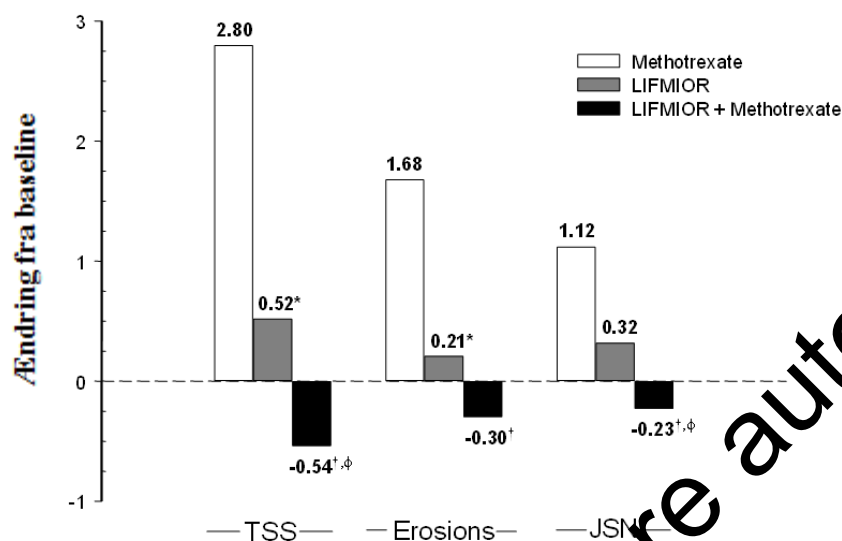
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: remission er defineret som DAS<1,6

Parvis sammenligning af p-værdier: † = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. methotrexat og φ = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. Etanercept.

Radiografisk progression var signifikant mindre i LIFMIOR gruppen end i methotrexat gruppen ved 12 måneder, hvorimod kombinationen var signifikant bedre end begge monoterapier til at forsinke radiografisk progression (se nedenstående figur).

RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF 6 MÅNEDER TIL 20 ÅRS VARIGHED (12 MÅNEDERS RESULTER)



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. methotrexat og † = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. LIFMIOR

Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder. Tilsvarende blev også observeret signifikante fordele ved LIFMIOR monoterapi sammenlignet med methotrexat monoterapi efter 24 måneder.

I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 24 måneder højere i gruppen, som fik LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med grupperne som fik LIFMIOR alene og methotrexat alene (henholdsvis 62 %, 50 %, og 36 %; $p < 0,05$). Forskellen mellem LIFMIOR alene og methotrexat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blandt patienter, som gennemførte studiets 24 måneders behandling, var ikke-progressionsraterne henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhed og effekt af 50 mg LIFMIOR (to gange 25 mg subkutan injektion) indgivet en gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid artrit. I dette studie fik 53 patienter placebo, 214 patienter fik 50 mg LIFMIOR en gang om ugen, og 153 patienter fik 25 mg LIFMIOR to gange om ugen. Sikkerheds- og effektprofilerne af de to LIFMIOR behandlingsformer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer ved reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferiority) mellem de to behandlingsformer.

Voksne patienter med psoriasisartrit

Effekten af LIFMIOR blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år gamle og havde aktiv psoriasis artrit (≥ 3 svulne led og ≥ 3 ømme led) i mindst en af følgende former: (1) i distale interfalangeale led, (2) polyartikulær artrit (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ankylose. Patienterne havde også plaque psoriasis

med et læsionsmål på ≥ 2 cm i diameter. Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID (86 %), DMARD (80 %) og kortikosteroider (24 %). Patienter, som var i gang med methotrexat behandling (stabile ≥ 2 måneder) kunne fortsætte på en fast dosis på ≤ 25 mg/uge methotrexat. Doser på 25 mg LIFMIOR (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid arthritis) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienter indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

Klinisk respons blev udtrykt i procent af patienter, som opnåede ACR 20, 50 eller 70 respons og procenter for forbedring i *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabel.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASISARTRIT I PLACEBO-KONTROLLERERE FORSØG		
	% af patienter	
	Placebo	LIFMIOR ^a
Psoriasisartrit respons	n = 104	n = 101
ACR 20		
Måned 3	15	59 ^b
Måned 6	13	59 ^b
ACR 50		
Måned 3	4	38 ^b
Måned 6	4	37 ^b
ACR 70		
Måned 3	0	11 ^b
Måned 6	1	9 ^c
PsARC		
Måned 3	31	72 ^b
Måned 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR subkutant to gange om ugen

b: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. placebo

c: $p < 0,01$, LIFMIOR vs. placebo

Blandt patienter med psoriasisartrit, som fik LIFMIOR, var det kliniske respons tydeligt på tidspunktet for første besøg (4 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. LIFMIOR var signifikant bedre end placebo på alle målt for sygdomsaktivitet ($p < 0,001$), og responset var det samme med og uden samtidig methotrexat behandling. Livskvaliteten hos patienterne med psoriasisartrit blev bedømt på hvert tidspunkt ved brug af HAQs invaliditetsindeks. Scoren på invaliditetsindekset blev signifikant forbedret på alle tidspunkter hos patienter med psoriasisartrit i behandling med LIFMIOR i sammenligning med placebo ($p < 0,001$).

I psoriasisartrit-studiet blev de røntgenologiske forandringer bedømt. Der blev taget røntgenbilleder af hænder og håndled ved *baseline* og måned 6, 12 og 24. Den modificerede TSS ved 12 måneder vises i tabellen nedenfor. I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 12 måneder højere i gruppen, som fik LIFMIOR, sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % og 47 %, $p \leq 0,001$). LIFMIORs effekt på den røntgenologiske progression blev fastholdt hos de patienter, som fortsatte med behandling i løbet af det andet år. Den forsinkede skade på perifere led blev observeret hos patienter med polyartikulær, symmetrisk arthritis.

MIDDEL (SE) ÆNDRING FRA BASELINE I TOTAL SHARP SCORE PÅ ÅRSBASIS

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

Behandling med LIFMIOR resulterede i forbedret fysisk funktion i den dobbeltblinde studieperiode, og denne bedring blev fastholdt i det forlængede studie på op til 2 år.

Der er ikke tilstrækkeligt bevis for effekten af LIFMIOR hos patienter med ankyloserende spondylitis lignende og arthritis mutilans psoriasis artropatier på grund af det lille antal patienter, der er undersøgt.

Der er ikke udført studier af patienter med psoriasisartrit, som blev behandlet med 50 mg en gang om ugen. Evidens for effekt af behandlingen med én ugentlig dosis hos denne patientgruppe er baseret på data fra studiet af patienter med ankyloserende spondylitis.

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

Effekten af LIFMIOR over for ankyloserende spondylitis blev bedømt i 3 randomiserede, dobbeltblinde studier, hvor indgivelse af 25 mg LIFMIOR to gange om ugen blev sammenlignet med placebo. I alt 401 patienter blev inkluderet, af hvilke 203 blev behandlet med LIFMIOR. Den største af disse studier (n = 277) inkluderede patienter mellem 18 og 70 år, som havde aktiv ankyloserende spondylitis defineret som visuel analogskala (VAS) score på ≥ 30 for gennemsnitsvarighed og intensiteten af morgenstivhed, plus VAS score på ≥ 30 for mindst 2 af følgende 3 parametre: Patientens egne bedømmelse, gennemsnit af VAS værdier for natlig rygsmerte og total rygsmerte, gennemsnit af 10 spørgsmål om *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patienter i behandling med DMARD, NSAID eller kortikosteroider kunne fortsætte med disse på stabile doser. Patienter med total spinal ankylose blev ikke inkluderet i studiet. Doser på 25 mg LIFMIOR (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder hos 138 patienter.

Det primære mål for effekt (ASAS 20) var ≥ 20 % forbedring i mindst 3 af 4 af responskriterierne i *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) (patientens helhedsvurdering, rygsmerte, BASFI og inflammation) og ingen forringelse af det sidste af kriterierne. De samme responskriterier blev anvendt ved ASAS 50 og 70 med henholdsvis ≥ 50 % forbedring eller 70 % forbedring.

Sammenlignet med placebo resulterede behandling med LIFMIOR i signifikante forbedringer i ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 allerede som 2 uger efter påbegyndelse af behandling.

RESPONS FRA PATIENTER MED ANKYLOSERENDE SPONDYLITIS I ET PLACEBO- KONTROLLERET STUDIE		
	Procent patienter	
Ankyloserende spondylitis Respons	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 uger	22	46 ^a
3 måneder	27	60 ^a
6 måneder	23	58 ^a
ASAS 50		
2 uger	7	24 ^a
3 måneder	13	45 ^a
6 måneder	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 uger	2	12 ^b
3 måneder	7	29 ^b
6 måneder	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p=0,002, LIFMIOR vs. Placebo		

Hos patienter med ankyloserende spondylitis, som fik LIFMIOR, var det kliniske respons synligt på tidspunktet for første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. Responset var det samme hos patienter med og uden samtidig behandling ved baseline.

Lignende resultater blev opnået i de 2 mindre studier af ankyloserende spondylitis.

I et fjerde studie blev sikkerhed og effekt af 50 mg LIFMIOR (to gange 25 mg subkutane injektioner) indgivet en gang om ugen *versus* 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen vurderet i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 356 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis. Profilerne for sikkerhed og effekt for 50 mg en gang ugentligt og 25 mg to gange ugentligt var ens.

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Effekten af LIFMIOR hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebo-kontrolleret studie, der var dobbeltblindet i 12 uger. I studiet blev 215 voksne patienter (modificeret *intent-to-treat*-population) i alderen 18 til 49 år med aktiv nr-AxSpa, defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS, vurderet. Patienterne skulle desuden have utilstrækkeligt respons på eller være intolerante over for to eller flere NSAID. I den dobbeltblindede periode fik patienterne LIFMIOR 50 mg ugentligt eller placebo i 12 uger. Det primære effektmål (ASAS 40) var en forbedring på 40 % i mindst tre af de fire ASAS-domæner og ingen forværring i det resterende domæne. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben studieperiode, hvor alle patienter fik LIFMIOR 50 mg ugentligt i op til yderligere 92 uger. Sakroaleddet (SI-leddet) og rygsøjlen blev MR-scannet for at vurdere inflammation ved *baseline* og Uge 12 og 104.

I sammenligning med placebo gav behandlingen med LIFMIOR en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebokontrolleret nr-AxSpa-studie: Procentdel af patienter, der opnåede endepunkterne

Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12	Placebo N=106 til 109*	LIFMIOR N=103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=Assessment in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001; b: p<0,01 og c: p<0,05 mellem henholdsvis LIFMIOR og placebo

I uge 12 var der en statistisk signifikant forbedring i SPARCC-scoren (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) for SI-leddet målt ved hjælp af MR hos patienter, der fik LIFMIOR. Den korregerede gennemsnitlige ændring fra baseline var 3,8 for patienter i LIFMIOR-armen (n=95) i forhold til 0,8 for patienter i placebo-armen (n=105) (p<0,001). I uge 104 var den gennemsnitlige ændring fra baseline i SPARCC-scoren målt ved hjælp af MR hos alle patienter, der fik LIFMIOR 4,64 for SI-leddet (n=153) og 1,40 for rygsøjlen (n=154).

LIFMIOR viste en statistisk signifikant større forbedring fra baseline i uge 12 sammenlignet med placebo i de fleste helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion, herunder BASFI-funktionsindekset (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) og EuroQol 5D-spørgeskemaerne *Overall Health State Score* og *SF-36 Physical Component Score*.

Det kliniske respons hos nr-AxSpa-patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, var tydeligt ved det første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 2 års behandling. Forbedringer i helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion blev også opretholdt gennem 2 års behandling. Data for de 2 år afslørede ingen nye sikkerhedsresultater. I uge 104 var der 8 patienter, som havde forværring til en bilateral score grad 2 ved røntgen af rygsøjlen i den modificerede New York Radiological Grade, hvilket tyder på axial spondylartropati.

Voksne patienter med plaque psoriasis

Patienter, som LIFMIOR anbefales til er defineret i pkt. 4.1. Patienter, som "ikke responderer" er defineret ved utilstrækkeligt respons (PASI<50 eller PGA mindre end god) eller forværring af sygdommen under behandling med mindst én af de tre systemiske behandlinger i tilstrækkelige doser og af tilstrækkelig varighed for at opnå respons.

Effekten af LIFMIOR *versus* andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er endnu ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med LIFMIOR overfor andre systemiske behandlinger. Sikkerheden og effekten af LIFMIOR er i stedet for blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier. Det primære slutmål for effekt var i alle fire studier antallet af patienter i hver gruppe, som opnåede PASI 75 (dvs. mindst 75 % forbedring i Psoriasis Arealet og på *Severity Index* scoren i forhold til *baseline*) efter 12 ugers behandling.

Studie 1, som er et fase 2 studie med patienter med aktiv, men klinisk stabil plaque psoriasis omfattende ≥ 10 % af kroppens overflade areal. Patienterne var ≥ 18 år. 112 patienter blev randomiseret til at få 25 mg LIFMIOR (n = 57) eller placebo (n = 55) to gange om ugen i 24 uger.

Studie 2 evalueredes 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasis areal og sværheds indeks (PASI) på 10 ved screeningen. LIFMIOR blev givet i doser på 25 mg en gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre LIFMIOR doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet LIFMIOR (25

mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evalueredes 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis LIFMIOR på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter i åbent studie 25 mg LIFMIOR to gange om ugen i yderligere 24 uger.

Studie 4 evaluerede 142 patienter og havde samme inklusionskriterier som studie 2 og 3. I dette studie fik patienterne en dosis LIFMIOR på 50 mg eller placebo én gang om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienterne *open-label* LIFMIOR 50 mg én gang om ugen i yderligere 12 uger.

I studie 1 var der efter 12 uger et signifikant større antal patienter med PASI 75-respons i den LIFMIOR behandlede gruppe (30 %) sammenlignet med den placebo behandlede gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den LIFMIOR behandlede gruppe opnået PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIE 2, 3 OG 4

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 uge 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 196 uge 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 uge 12	-----LIFMIOR-----		
		25 mg n = 162 uge 12	50 mg n = 162 uge 24 ^a	25 mg n = 164 uge 12	50 mg n = 164 uge 24 ^a		25 mg n = 196 uge 12	50 mg n = 196 uge 12		50 mg n = 96 uge 12	50 mg n = 90 uge 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ sammenlignet med placebo

a. Der blev ikke foretaget nogen statistisk sammenligning med placebo ved uge 24 i studie 2 og 4, fordi den oprindelige placebo-gruppe begyndte at få LIFMIOR 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Klar eller næsten klar defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Hos patienter med plaque psoriasis, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ved første besøg (2 uger) signifikant respons sammenlignet med placebo. Dette blev opretholdt gennem 24 ugers behandling.

I studie 2 var der også en periode uden behandling, hvor patienter, som efter 24 uger havde opnået en forbedring på mindst 50 % på PASI, fik stoppet behandlingen. Patienterne blev observeret uden behandling for at se forekomsten af rebound (PASI ≥ 150 % i forhold til *baseline*) og se tiden til *relapse* (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem *baseline* og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdoms *relapse* på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound* opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på LIFMIOR-behandlingen, havde gavn af en genoptagelse af LIFMIOR-behandling.

I studie 3 opretholdt hovedparten af de patienter (77 %), som initialt blev randomiseret til 50 mg to gange om ugen og som fik nedsat deres LIFMIOR dosis til 25 mg to gange om ugen efter 12 uger, deres PASI 75-respons til uge 36. For patienter som fik 25 mg to gange om ugen igennem hele studiet, fortsatte PASI 75-responsen med at forbedres mellem uge 12 og 36.

I studie 4 havde gruppen, som blev behandlet med LIFMIOR, en højere andel af patienter med PASI 75 i uge 12 (38 %) sammenlignet med gruppen, som fik placebo (2 %) ($p < 0,0001$). For de patienter, som fik 50 mg én gang om ugen i hele studiet, fortsatte effekt-responsen med at forbedres, så 71 % opnåede PASI 75 i uge 24.

I åbne langtidsstudier (op til 34 måneder), hvor LIFMIOR blev givet uden afbrydelser, blev det kliniske respons opretholdt, og sikkerheden var den samme som i korttidsstudier.

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdoms karakteristika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod LIFMIOR

Antistoffer mod etanercept er blevet konstateret i sera hos nogle patienter i behandling med etanercept. Disse antistoffer har alle været ikke-neutraliserende og generelt forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed), stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

Pædiatriske populationer

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Sikkerheden og effektiviteten af LIFMIOR blev vurderet i et to-delt studie med 69 patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk artrit (polyartrit, pauciartrit, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4 til 17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant over for methotrexat. Patienterne fik fortsat en stabil dosis af et enkelt påvist anti-inflammatorisk præparat og/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller maksimum 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimum 25 mg per dosis) LIFMIOR subkutant to gange om ugen. I anden del blev patienterne med klinisk respons på dag 90 randomiseret til at fortsætte med LIFMIOR eller få placebo i fire måneder for at evaluere, om sygdommen blussede op. Responset blev målt ved brug af ACR Pedi 30, defineret som ≥ 30 % forbedring af mindst tre af seks og ≥ 30 % forværring af højst en af seks JRA kernekriterier, inkl. tælling af aktive led, begrænsning af motion, lægens og patientens/forældrenes almene bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationsrate (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA kernekriterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekriterier, og et minimum af to aktive led.

I første del af studiet viste 51 af 69 (74 %) af patienterne klinisk respons og deltog i anden del. I anden del fik 6 af 25 (24 %) patienter, som fortsatte med LIFMIOR, sygdomsopblussen sammenlignet med 20 af 26 (77 %) patienter, som fik placebo ($p=0,007$). Fra anden dels begyndelse var mediantiden til sygdomsopblussen ≥ 116 dage for patienter, som fik LIFMIOR, og 28 dage for patienter, som fik placebo. Af de patienter, som viste klinisk respons på 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af patienterne, som fortsatte med LIFMIOR, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, forlænget sikkerhedsstudie fortsatte 58 pædiatriske patienter fra ovenstående studie (i alderen fra 4 år ved studiestart) med at få LIFMIOR i op til 10 år. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger eller alvorlige infektioner steg ikke ved langvarig behandling.

Langtidssikkerhedsdata for LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR plus methotrexat ($n=224$) eller methotrexat som monoterapi ($n=197$) blev vurderet i op til 3 år i et register med 594 børn i alderen 2-18 år med juvenil idiopatisk artrit; heraf var 39 i alderen 2-3 år. Generelt blev der hyppigere indberettet infektioner hos patienter, som blev behandlet med etanercept i forhold til methotrexat alene (3,8 % versus 2 %), og de infektioner, der var forbundet med brug af etanercept, var alvorligere.

I et andet åbent, enkelt-arm studie med 60 patienter med udvidet oligoartrit (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38 patienter med enthesitis-relateret artrit (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisartrit (i alderen 12-17 år) blev behandlet med 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Der er ikke udført studier med patienter med juvenil idiopatisk artrit til evaluering af fortsat LIFMIOR-behandling til patienter, som ikke responderede inden for 3 måneder efter påbegyndelse af LIFMIOR-behandling. Desuden er der ikke gennemført studier til vurdering af virkningen af seponering af LIFMIOR eller reduktion af den anbefalede dosis ved langvarig behandling af patienter med JIA.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Effekten af LIFMIOR blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 211 pædiatriske patienter i alderen 4 til 17 år med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved en sPGA score ≥ 3 , omfattende ≥ 10 % af PSA og PASI ≥ 12). Egnede patienter havde tidligere fået lysbehandling eller systemisk behandling, eller de havde haft utilstrækkelig effekt af topisk behandling.

Patienterne fik 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) eller placebo en gang om ugen i 12 uger. Efter 12 uger havde flere patienter, der var randomiseret til LIFMIOR, positiv effekt-respons (f.eks. PASI 75) end patienter, der var randomiseret til placebo.

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	LIFMIOR 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ sammenlignet med placebo

Efter den 12 uger lange dobbeltblinde behandlingsperiode fik alle patienter 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) en gang om ugen i yderligere 24 uger. Det observerede respons i den åbne studieperiode var det samme som det, der blev observeret i den dobbeltblindede periode.

I løbet af en randomiseret aftrappingsperiode fik signifikant flere patienter, som var gen-randomiseret til placebo, sygdomstilbagefald (tab af PASI 75-respons) sammenlignet med patienter, som var gen-randomiseret til LIFMIOR. Med fortsat behandling blev responset fastholdt i op til 48 uger.

Langtidssikkerhed og -virkning af LIFMIOR 0,8 mg/kg (op til 50 mg) én gang ugentligt blev vurderet i et *open-label* forlængelsesstudie med 181 pædiatriske patienter med plaque psoriasis i op til 2 år ud over det 48-ugers studie, der er nævnt herover. Erfaringerne fra langtidsstudiet med LIFMIOR var generelt sammenlignelige med det oprindelige 48-ugers studie og gav ingen nye sikkerhedsresultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept-serumværdier blev bestemt med en ELISA-enzymimmunanalyse, som kan opdage ELISA-reaktive omdannelsesprodukter så vel som moderforbindelsen.

Absorption

Etanercept absorberes langsomt fra det sted, hvor den subkutane injektion foretages, og når op på den maksimale koncentration ca. 48 timer efter en enkelt dosis. Den absolutte biotilgængelighed er 76 %. Med to ugentlige doser forventes det, at *steady-state* koncentrationerne er ca. to gange så høje som dem, der observeres efter enkelte doser. Efter en enkelt subkutan dosis med 25 mg etanercept, var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration, som blev observeret hos sunde frivillige, $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6$ µg•t/ml.

Middelserumkoncentrationsprofilerne ved *steady-state* hos behandlede patienter med reumatoid arthritis var henholdsvis C_{max} på 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} på 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l og partiel AUC på 297 mg•t/l vs. 316 mg•t/l for LIFMIOR 50 mg en gang om ugen (n=21) vs. LIFMIOR 25 mg to gange om ugen (n=16). I et åbent, enkelt-dosis, dobbeltbehandling, *cross-over* studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioekvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg LIFMIOR en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Distribution

Der kræves en bieksponential kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale distributionsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens distributionsvolumen ved *steady-state* er 10,4 l.

Elimination

Etanercept udskilles langsomt fra kroppen. Dets halveringstid er lang, ca. 70 timer. Clearance er ca. 0,066 l/t hos patienter med reumatoid arthritis, hvilket er noget lavere end værdien på 0,11 l/t, som blev observeret hos sunde frivillige. Herudover er LIFMIORs farmakokinetik den samme for patienter med reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis og plaque psoriasis.

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

Dosisproportionalitet er ikke blevet evalueret formelt, men der er tilsyneladende ingen mætning af clearance hen over dosisområdet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der udskilles radioaktivitet i urinen efter indgivelse af radioaktivt mærket etanercept til patienter og frivillige, blev der ikke observeret øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut nyresvigt.

Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat nyrefunktion .

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke set øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut leversvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat leverfunktion.

Ældre

Indvirkning af fremskreden alder blev undersøgt i den farmakokinetiske populationsanalyse af etanercept-serumkoncentrationer. *Clearance*- og volumenvurderinger hos patienter mellem 65 og 87 år svarede til vurderinger hos patienter, som var under 65 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

I et forsøg med etanercept til patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit fik 69 patienter (i alderen 4 til 17 år) 0,4 mg/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid artrit. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat *clearance* (øget *clearance* hvis vægten var normaliseret) sammenlignet med ældre børn (12 år gamle) og voksne. Dosissimulering antyder, at mens ældre børn (10-17 år gamle) vil have serumniveauer tæt på dem, der ses hos voksne, vil yngre børn have væsentligt lavere niveauer.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Patienter med pædiatrisk plaque psoriasis (i alderen 4 til 17 år) fik indgivet 0,8 mg/kg (op til en maksimumdosis på 50 mg) etanercept en gang om ugen i op til 48 uger. De gennemsnitlige *steady-state-through*-koncentrationer i serum varierede fra 1,6 til 2,1 mcg/ml ved uge 12, 24 og 48. Disse middelkoncentrationer hos patienter med pædiatrisk plaque psoriasis var de samme som de koncentrationer, der blev observeret hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to gange om ugen, op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen). Disse middelkoncentrationer var de samme som dem, der blev observeret hos voksne patienter med plaque psoriasis behandlet med 25 mg etanercept to gange om ugen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de toksikologiske studier med LIFMIOR var der ingen tydelig dosisbegrænsning eller målorgantoksicitet. LIFMIOR blev anset for at være non-genotoksisk på grundlag af en serie *in vitro*- og *in vivo*-studier. Carcinogenitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med LIFMIOR på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

LIFMIOR forårsagede ikke dødelighed eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. LIFMIOR fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan indgivelse to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Mannitol (E421)

Saccharose

Trometamol

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Da der ikke er foretaget forlignelighedsstudier, må dette medicinske produkt ikke blandes med andre medicinske produkter.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Kemisk og fysisk stabilitet er vist at være 6 timer ved temperaturer op til 25 °C efter rekonstitution. På et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar og bør normalt ikke være mere end 6 timer ved temperaturer op til 25 °C, medmindre opblandingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke fryses.

LIFMIOR kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet.

Se opbevaringsforhold for det rekonstituerede medicinske produkt i pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (4 ml, type I glas) med gummi propper, aluminiumssegel, og plastiklåg til at skubbe af. LIFMIOR leveres med fyldte injektionssprøjter, som indeholder vand til injektionsvæsker. Sprøjterne er af type I glas.

Æskerne indeholder 4, 8 eller 24 hætteglas LIFMIOR med 4, 8 eller 24 fyldte injektionssprøjter med solvens, 4, 8 eller 24 kanyler, 4, 8 eller 24 adaptore og 8, 16 eller 48 alkoholservietter. Ikke nødvendigvis alle pakningsstørrelser markedsføres.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

LIFMIOR rekonstitueres med 1 ml vand til injektionsvæsker før brug og indgives som en subkutan injektion. LIFMIOR indeholder ikke noget antibakterielt konserveringsmiddel, og derfor skal injektionsvæsker, som er tilberedt med vand til injektionsvæsker, indgives så hurtigt som muligt og i løbet af seks timer efter rekonstitution. Opløsningen skal være klar og farveløs til svagt gul eller hvidbrun, uden klumper, flager eller partikler. Lidt hvidt skum kan være tilbage i glasset – dette er normalt. LIFMIOR må ikke anvendes, hvis ikke alt pulveret i glasset er opløst inden for 10 minutter. Begynd igen med et andet glas, hvis det ikke er tilfældet.

Detaljeret vejledning om tilberedning og indgivelse af rekonstitueret LIFMIOR findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR".

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 13. februar 2017
Dato for sidste fornyelse: {DD.mm.YYYY}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LIFMIOR 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

LIFMIOR 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktorreceptor p75 Fc-fusionsprotein, som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i et mammalt ekspressionssystem fra kinesiske hamstres ovarier (CHO). Etanercept er en dimer af et chimerisk protein, som gensplej ses ved sammenmelting af det ekstracellulære, ligandbindende domæne af human tumornekrosefaktorreceptor -2 (TNFR2/p75) til Fc-domænet af human IgG1. Denne Fc-komponent indeholder hængsels-CH₂- og CH₃-regioner, men ikke CH₁-området for IgG1. Etanercept indeholder 934 aminosyrer og har en tilsyneladende molekylvægt på ca. 150 kilodalton. Etanercepts specifikke aktivitet er $1,7 \times 10^6$ enheder/mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, og farveløs til svagt gul eller lysebrun.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

LIFMIOR i kombination med methotrexat er indikeret til behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid artrit hos voksne, hvor responset på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler incl. methotrexat (med mindre det er kontraindikeret) har været utilstrækkeligt.

LIFMIOR kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

LIFMIOR er også indikeret til behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

LIFMIOR, alene eller i kombination med methotrexat, er vist at reducere udviklingen af ledsader, målt ved hjælp af røntgen, og at forbedre den fysiske funktion.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling af polyartrit (reumafaktor-positiv eller -negativ) eller udvidet oligoartrit hos børn og unge i alderen fra 2 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for methotrexat.

Behandling af psoriasisartrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for methotrexat.

Behandling af enthesitis-relateret artrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for konventionel behandling.

LIFMIOR er ikke undersøgt hos børn under 2 år.

Psoriasisartrit

Behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk medicinsk behandling har været utilstrækkeligt. Hos patienter med psoriasisartrit har LIFMIOR vist sig at forbedre den fysiske funktion og at reducere udviklingen af perifere ledsader, målt ved hjælp af røntgen, hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

Behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, hvor responset på konventionel behandling har været utilstrækkeligt.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Behandling af voksne med svær nonradiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans scanning (MRI), der har vist utilstrækkeligt respons på nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Plaque psoriasis

Behandling af voksne med moderat til svær plaque psoriasis, som har vist utilstrækkeligt respons på, eller viste sig at være intolerante over for, anden systemisk behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA) eller hvor den systemiske behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller PUVA er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk plaque psoriasis

Behandling af kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede med eller intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med LIFMIOR bør iværksættes og overvåges af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis, nonradiografisk aksial spondylartrit, plaque psoriasis eller pædiatrisk plaque psoriasis. Patienter i behandling med LIFMIOR bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

LIFMIOR findes i styrkerne 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

25 mg LIFMIOR, indgivet to gange om ugen, er den anbefalede dosis. Alternativt kan 50 mg indgives en gang om ugen, hvilket har vist sig at være sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet en gang om ugen.

For de ovenfor nævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås i løbet af 12 uger. Fortsat behandling bør nøje revurderes hos patienter, som ikke responderer inden for dette tidsrum.

Plaque psoriasis

Den anbefalede dosis er 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen indgives i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen. Behandlingen med LIFMIOR bør fortsættes indtil remission er nået, i op til 24 uger. Fortsat behandling ud over 24 uger kan være relevant for visse voksne patienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør stoppes hos patienter, som ikke viser respons efter 12 uger. Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med LIFMIOR er indiceret. Dosis bør være 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen.

Særlige populationer

Nyre- eller leversvækkelse

Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering. Dosering og indgivelse er den samme som hos voksne på 18-64 år.

Pædiatrisk population

Doseringen af LIFMIOR er baseret på legemsvægt for pædiatriske patienter. Patienter, som vejer under 62,5 kg, skal doseres nøjagtigt ud fra mg/kg med anvendelse af præparater med pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning eller pulver til injektionsvæske, opløsning (se herunder for dosering til specifikke indikationer). Patienter, som vejer 62,5 kg eller derover, kan doseres ved hjælp af en fyldt injektionssprøjte eller pen med fast dosis.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Den anbefalede dosis er 0,4 mg/kg (op til maksimalt 25 mg per dosis) indgivet to gange ugentligt som subkutan injektion med et interval på 3-4 dage mellem doserne, eller 0,8 mg/kg (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen. Seponering bør overvejes hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 4 måneder.

Hætteglasset med 10 mg kan være bedre egnet til administration til børn med JIA, der vejer mindre end 25 kg.

Der er ikke gennemført formelle kliniske forsøg hos børn i alderen 2-3 år. Begrænsede sikkerhedsdata fra et patientregister tyder dog på, at sikkerhedsprofilen hos børn i alderen 2-3 år svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne og børn på 4 år og derover ved doser på 0,8 mg/kg s.c. ugentligt (se pkt. 5.1).

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 2 år med juvenil idiopatisk artrit ikke relevant.

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen i op til 24 uger. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 12 uger.

Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med LIFMIOR er indiceret. Dosis bør være 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 6 år med plaque psoriasis ikke relevant.

Indgivelsesmåde

LIFMIOR indgives ved subkutan injektion (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om tilberedning, indgivelse og genbrug af rekonstitueret LIFMIOR findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Vejledning til tilberedning af og indgivelse af LIFMIOR".

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt. 6.1).

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med LIFMIOR bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, lokaliserede eller kroniske.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer skal registreres (eller angives) klart og tydeligt i patientjournalen. Dette vil forbedre sporbarheden af de biologiske lægemidler.

Infektioner

Patienterne bør undersøges for infektioner før, under og efter behandling med LIFMIOR, under hensyntagen til at middeleliminationshalveringstiden for præparatet er ca. 70 timer (spændende fra 7 til 300 timer).

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af LIFMIOR (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev der svampe- og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med LIFMIOR, bør overvåges nøje. Indgivelse af LIFMIOR skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af LIFMIOR til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

Der er ikke berettet tilfælde af aktiv tuberkulose, herunder miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal position, hos patienter i behandling med LIFMIOR.

Før behandling med LIFMIOR påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Dette studie bør omfatte en detaljeret anamnese om tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nuværende behandling med immunsuppressiva. Der bør udføres hensigtsmæssige screeningsstudier, dvs Mantoux' intrakutane tuberkulinreaktion og røntgen af thorax, på alle patienter (nationale anbefalinger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier noteres i patientens 'Patientkort'. Receptudstedernes opmærksomhed henledes på risikoen for falsk negative resultater af Mantoux-testen, specielt hos patienter som er alvorligt syge eller immunforsvarskompromitterede.

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med LIFMIOR ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med anti-tuberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med LIFMIOR påbegyndes. I denne situation bør risk-benefit-forholdet ved behandlingen med LIFMIOR overvejes meget nøje.

Alle patienter skal informeres om at søge lægelig rådgivning, hvis der viser sig tegn/symptomer, som kunne tyde på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vægtøgning/vægttab, let feber) under eller efter behandling med LIFMIOR.

Hepatitis B-reaktivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med LIFMIOR. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis LIFMIOR gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med LIFMIOR og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter, der behandles med LIFMIOR. LIFMIOR skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hepatitis C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administration af LIFMIOR og anakinra er blevet forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni sammenlignet med LIFMIOR alene. Denne kombination har ikke vist øget klinisk værdi. Derfor anbefales denne kombinerede brug af LIFMIOR og anakinra ikke (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.5).

Allergiske reaktioner

Der er hyppigt rapporteret om allergiske reaktioner associeret med indgivelse af LIFMIOR. Allergiske reaktioner har inkluderet angio-ødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med LIFMIOR ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Nålspidten på den fyldte injektionssprøjte indeholder latex (tørt naturgummi), som kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, hvis det håndteres af, eller hvis LIFMIOR indgives til, personer med kendt eller mulig overfølsomhed over for latex.

Svækkelse af immunforsvaret

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder LIFMIOR, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF formidler betændelse og modulerer celleimmunrespons. I et studie med 49 voksne patienter med reumatoid artrit, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ingen tegn på nedsættelse af tardiv overfølsomhed, nedsættelse af immunoglobulin-niveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

To patienter med juvenil, idiopatisk artrit udviklede varicellainfektion og tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden følgetilstande. Patienter, som er signifikant udsat for varicellavirus, bør

midlertidigt stoppe behandlingen med LIFMIOR, og profylaktisk behandling med varicella zoster immunglobulin bør overvejes.

Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med immunosuppression er ikke blevet vurderet.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

Der er efter markedsføringen modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og lungecarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af lymfom blandt patienter, der fik en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebo-patienter var kortere end for patienter, der fik TNF-antagonistbehandling. Efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret leukæmitilfælde hos patienter, der har fået behandling med TNF-antagonister. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfom og leukæmi hos patienter med reumatoid artrit med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

På baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfom, leukæmi eller andre hæmatopoietiske eller solide maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes. Det bør udvises forsigtighed, hvis behandling med en TNF-antagonist overvejes hos patienter med malign sygdom i anamnesen, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler maligne tilstande.

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, herunder nogle dødelige, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling $\leq$ 18 år), herunder LIFMIOR. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfom. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og yngre voksne behandlet med TNF-antagonister.

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med LIFMIOR. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med LIFMIOR, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med LIFMIOR. Der er ingen data til rådighed om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får LIFMIOR. I et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, randomiseret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med LIFMIOR i stand til at rejse en effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok-polysakkarid-vaccine, men aggregattitrene var moderat lavere, og få patienter havde dobbelt stigning i titrene i sammenligning med patienter, som ikke fik LIFMIOR. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Dannelse af autoantistof

Behandling med LIFMIOR kan resultere i dannelse af autoimmunantistoffer (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med LIFMIOR. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med LIFMIOR, som tidligere har haft blod dyskrasi. Alle patienter og

forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på bloddyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning, bleghed) mens de er i behandling med LIFMIOR, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal LIFMIOR-behandling ophøre.

Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med LIFMIOR (se pkt. 4.8); Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke har været foretaget nogle kliniske studier for at evaluere LIFMIOR-behandling af patienter med multipel sclerose, har kliniske studier af andre TNF antagonister hos patienter med multipel sclerose vist forøgelse i sygdoms aktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering incl. neurologisk vurdering, anbefales, når LIFMIOR udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

I en kontrolleret klinisk afprøvning af 70 års varighed med patienter med reumatoid artrit resulterede kombinationen LIFMIOR og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund og sikkerhedsprofilen for LIFMIOR givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler, der er rapporteret fra studier af LIFMIOR og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved LIFMIOR-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) er ikke fastslået.

Brugen af LIFMIOR i kombination med andre systemiske behandlinger eller med lysbehandling til behandling af psoriasis er ikke undersøgt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er dosisjustering til patienter med renal eller hepatisk svækkelse ikke nødvendig; klinisk erfaring med disse patienter er begrænset.

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af LIFMIOR i patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (CHF).

Der har været postmarketing-rapporter om forværring af CHF, med og uden identificerbare fremskyndende faktorer hos patienter der tager LIFMIOR. Der har også været sjældne (< 0,1 %) rapporter om nyopstået CHF, herunder CHF hos patienter uden kendt forudeksisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske forsøg, der evaluerede brugen af LIFMIOR i behandlingen af CHF, blev afsluttet før tiden på grund af manglende effektivitet. Selvom de ikke er endelige, antyder data fra ét af disse forsøg en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var anvist til LIFMIOR-behandling.

Alkoholisk hepatitis

I et randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 48 indlagte patienter behandlet med LIFMIOR eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis var LIFMIOR ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med LIFMIOR var signifikant højere efter 6 måneder. LIFMIOR bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med LIFMIOR af patienter, som også har moderat til svær alkoholisk hepatitis.

Wegeners granulomatose

Et placebo-kontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med LIFMIOR sammen med standardbehandling (incl. cyclofosamid eller methotrexate, og glucokortikoider) i gennemsnitligt 25 måneder, viste ikke at LIFMIOR var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Hyppigheden af ikke-kutane maligniteter af forskellig type var signifikant højere hos patienter behandlet med LIFMIOR end i kontrolgruppen. LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med LIFMIOR er påbegyndt hos patienter, der får medicin mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af den anti-diabetiske medicin hos nogle af disse patienter.

Særlige populationer

Ældre

I fase 3-forsøgene med reumatoid arthritis, psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år, som fik LIFMIOR, sammenlignet med yngre patienter. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, specielt med henblik på forekomst af infektioner.

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter om muligt bringes à jour med al immunisering i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering, før behandling med LIFMIOR påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

Inflammatorisk tarmsygdom (IBD) og uveitis hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis (JIA)

Der har været rapporter om IBD og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

For voksne patienter i behandling med LIFMIOR og anakinra blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter behandlet med enten LIFMIOR eller anakinra alene (historiske data).

I et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie blandt voksne patienter, der basalt blev behandlet med methotrexat, blev patienterne behandlet med LIFMIOR og anakinra desuden observeret at have en større hyppighed af alvorlige infektioner (7 %) og neutropeni end patienterne behandlet med LIFMIOR (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinationen af LIFMIOR og anakinra har ikke vist øgede kliniske fordele og anbefales derfor ikke.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I et klinisk studie med voksne patienter i behandling med sulfasalazin, hvortil LIFMIOR blev tilføjet, havde patienterne i kombinationsgruppen et statistisk signifikant fald i middelværdierne for hvide blodlegemer sammenlignet med grupperne, der blev behandlet med enten LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske forsøg, hvor LIFMIOR blev indgivet sammen med glukocorticoider, salicylater (undtaget sulfasalazin), non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), smertestillende midler eller methotrexat. Se pkt. 4.4 om råd om vaccination.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydende, farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel-interaktioner i studier med methotrexat, digoxin og warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker kontraception under behandlingen med LIFMIOR og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på skader på fostre eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n= 370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret oddsratio 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Typen af de alvorlige medfødte misdannelser svarede til dem, der hyppigst blev rapporteret i den almene befolkning, og der blev ikke fundet et bestemt mønster i abnormiteterne. Studiet påviste ikke en øget hyppighed af spontan abort, dødsfødsel, for tidlig fødsel eller mindre misdannelser. Et andet observationeltregisterstudie omfattede flere lande sammenlignede risikoen for negative graviditetsudfald hos kvinder, der blev eksponeret for etanercept i de første 90 dage af graviditeten (n=425) sammenlignet med dem, der blev eksponeret for ikke-biologiske lægemidler (n=3497), og her blev der ikke observeret en øget risiko for alvorlige misdannelser (odds ratio [OR]= 1,22, 95 % CI: 0,79-1,90; justeret OR = 0,96, 95 % CI: 0,58-1,60 efter justering efter land, maternel sygdom, paritet, maternel alder og rygning tidligt i graviditeten). Studiet viste heller ingen øget risiko for mindre alvorlige misdannelser, for tidlig fødsel, dødsfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Etanercept passerer placenta og er påvist i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniske effekt af dette er ikke kendt, men spædbørnene kan have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn inden for 16 uger efter moderens sidste LIFMIOR-dosis anbefales generelt ikke.

Amning

Etanercept udskilles i human mælk efter subkutan administration. Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Da immunglobuliner lige som mange andre lægemidler kan udskilles i human mælk, skal der tages en beslutning om, hvorvidt amning skal ophøre, eller brugen af LIFMIOR skal ophøre under amning, idet fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen af kvinden tages i betragtning.

Fertilitet

Der foreligger ikke prækliniske data angående peri- og postnatal etanercept-toksicitet, eller hvad angår etanercepts virkning på fertilitet og generel reproduktionsevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (som smerte, hævelse, kløe, rødme og blødning på indstiksstedet), infektioner (som infektioner i de øvre luftveje, bronkitis, blærebetændelse og hudinfektioner), allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber.

Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger for LIFMIOR: TNF-antagonister som LIFMIOR påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner og cancer. Alvorlige infektioner ses hos færre end 1 ud af 100 patienter, der behandles med LIFMIOR. Rapporterne har omfattet letale og livstruende infektioner og sepsis. Der er også rapporteret om

forskellige maligniteter i forbindelse med brugen af LIFMIOR, herunder bryst- og lungecancer samt cancer i hud og lymfekirtler (lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse inkluderer sjældne rapporter om pancytopeni og meget sjældne rapporter om aplastisk anæmi. Centrale og perifere demyeliniserende hændelser er blevet set henholdsvis sjældent og meget sjældent i forbindelse med brug af LIFMIOR. Der har været sjældne rapporter om lupus, lupus-relaterede sygdomme og vaskulitis.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg på voksne og på postmarketing erfaring.

Indenfor organsystemklassifikationerne, er bivirkningerne opført under overskrifter om hyppighed (antal patienter der forventes at komme ud for reaktionen). De følgende kategorier benyttes: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronkitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4)
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagic (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatiske antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet				CNS-demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller		

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
				lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniseren- de hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserend e polyneuropati, demyeliniseren- de polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lunget sygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt,	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Reaktioner på injektionsste det (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid arthritis, som i kliniske forsøg blev behandlet med LIFMIOR i op til ca. 6 år, inklusiv 271 patienter behandlet med LIFMIOR i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om ialt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis behandlet med LIFMIOR. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med LIFMIOR. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med LIFMIOR blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræft.

Der blev rapporteret om 18 tilfælde af lymfom hos 7.416 patienter behandlet med LIFMIOR i kliniske studier omfattende reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis og psoriasis.

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungecarcinom og lymfom), er blevet modtaget i postmarketingperioden (se pkt. 4.2).

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med LIFMIOR (36 % versus 9 %). Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned og fortog sig efterfølgende i hyppighed. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos LIFMIORbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosteroider eller antibiotika til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

I kontrollerede studier med patienter med plaque psoriasis fik ca. 13,6 % af patienterne behandlet med LIFMIOR reaktioner på injektionsstedet i løbet af de første 12 ugers behandling sammenlignet med 3,4 % af patienterne behandlet med placebo.

Alvorlige infektioner

I placebo-kontrollerede forsøg blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af alvorlige infektioner (dødelige, livstruende, eller som kræver hospitalsindlæggelse eller intravenøs antibiotikabehandling). Alvorlige infektioner forekom hos 6,3 % af patienterne med reumatoid arthritis, som

blev behandlet med LIFMIOR i op til 48 måneder. Disse infektioner omfattede f.eks. absces (forskellige steder), bakteræmi, bronkitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarré, diverticulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk arthritis, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vasculitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede forsøg, hvor patienterne blev behandlet med enten LIFMIOR alene, methotrexat alene eller LIFMIOR i behandling med methotrexat, var antallet af alvorlige infektioner det samme i behandlingsgrupperne. Det kan dog ikke udelukkes, at kombinationen LIFMIOR og methotrexat kan være forbundet med en stigning i infektionsraten.

Der var ingen forskel i infektionsraten blandt patienter behandlet med LIFMIOR og patienter, som fik placebo mod plaque psoriasis, i placebokontrollerede studier af op til 24 ugers varighed. Blandt de alvorlige infektioner, som patienter i behandling med LIFMIOR kunne blive ramt af, var cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, kolecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokok-fasciitis, mycosis, septisk chok, diverticulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasis arthritis indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af LIFMIOR. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med LIFMIOR hos patienter, som har tilgrundliggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjertestop, patienthistorie med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). LIFMIORbehandling kan forøge dødeligheden hos patienter med etableret sepsis.

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med LIFMIOR, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektion (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster) og bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med LIFMIOR. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis* og *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var patienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer (1:40), højere hos patienter, som modtog behandling med LIFMIOR (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmunbestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med LIFMIOR, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med LIFMIOR vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

Der har været sjældne rapporter om patienter, herunder reumatoid faktor positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupus-lignende syndrom eller udslæt, som er kompatibel med subaktiv kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

Der har været postmarketersrapporter om pancytopeni og aplastisk anæmi, hvoraf visse havde dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,06 % (hyppighed 'sjælden'). I de kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af interstitiel lungesygdom 0,47 % (hyppighed 'ikke almindelig'). Der er efter markedsføring rapporteret om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), nogle med dødelig udgang.

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med LIFMIOR og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med LIFMIOR alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling < 1000/mm³). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,54 % (hyppighed 'ikke almindelig'). I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af autoimmun hepatitis 0,24 % (hyppighed 'ikke almindelig').

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generelt var bivirkningerne hos de pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit af samme hyppighed og type som dem, man så hos voksne patienter. Forskellene i forhold til de voksne og andre specielle faktorer omtales i følgende afsnit.

Typen af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil, idiopatisk artrit i alderen 2 til 18 år, var generelt mindre til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt under eftervirkninger (se også pkt. 4.4), appendicit, gastroenteritis, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, oesofagitis/gastritis, gruppe A streptokok septisk chok, type 1 diabetes mellitus, samt infektion af bløddeler eller post-operative sår.

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik LIFMIOR i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typerne og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af LIFMIOR til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik LIFMIOR i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

I kliniske studier omkring juvenil idiopatisk artrit var der 4 indberetninger om makrofag-aktiverings-syndrom.

Der har været rapporter om inflammatorisk tarmsygdom og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR, fra post-marketingkilder, herunder et meget lille antal tilfælde, som kunne tyde på genopblussen af symptomer ved genoptagelse af behandling (se pkt. 4.4).

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med pædiatrisk plaque psoriasis var de indberettede bivirkninger de samme som dem, man havde set i tidligere studier hos voksne med plaque psoriasis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid arthritis. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på 32 mg/m² efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m², indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid arthritis tog ved en fejltagelse 62 mg LIFMIOR subkutan to gange om ugen i tre uger uden at registrere uønskede virkninger. Der er ingen kendt modgift mod LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) hæmmere.
ATC-kode: L04AB01.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid arthritis. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovial og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisarthritis og i serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusiv T-celler, til forhøjede TNF niveauer i psoriasis læsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladerceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet.

TNF og lymfotoksin er proinflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladerceptorer: 55 kilodalton (p55) og 75-kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer medvirker til at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimerer, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselige receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent kompetitive inhibitorer af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunoglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis og hudpatologien ved plaque psoriasis formidles af pro-inflammatoriske molekyler, som er bundet i et netværk, der kontrolleres af TNF. Etanercepts virkningsmekanisme menes at være dens kompetitive hæmning af TNF-bindingen til celleoverflade TNF-receptorer, hvilket forhindrer TNF-formidlede cellereaktioner ved at gøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også modulere biologiske reaktioner, som kontrolleres af yderligere *downstream*-molekyler (f.eks. cytokiner, adhesionsmolekyler eller proteinaser), som forårsages eller reguleres af TNF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra fire randomiserede, kontrollerede studier hos voksne med reumatoid artrit, et studie hos voksne med psoriasisartrit, et studie hos voksne med ankyloserende spondylitis, et studie hos voksne med nonradiografisk aksial spondylartrit, fire studier hos voksne med plaque psoriasis, tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit, og et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis.

Voksne patienter med reumatoid artrit

LIFMIORs effekt blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 patienter med aktiv reumatoid artrit, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Der blev givet doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo subkutant to gange om ugen i 6 måneder i træk. Resultaterne af dette kontrollerede forsøg blev angivet i procentvis forbedring af reumatoid artrit ved anvendelse af *American College of Rheumatology's* (ACR) kriterier for respons.

ACR 20 og 50 respons var højere hos patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder, end hos patienter behandlet med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: LIFMIOR 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ LIFMIOR *versus* placebo ved alle tidspunkter for både ACR 20 og ACR 50 respons).

Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik LIFMIOR, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik LIFMIOR, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en doserespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. LIFMIOR var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid artrit, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand (SHT), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthritis-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

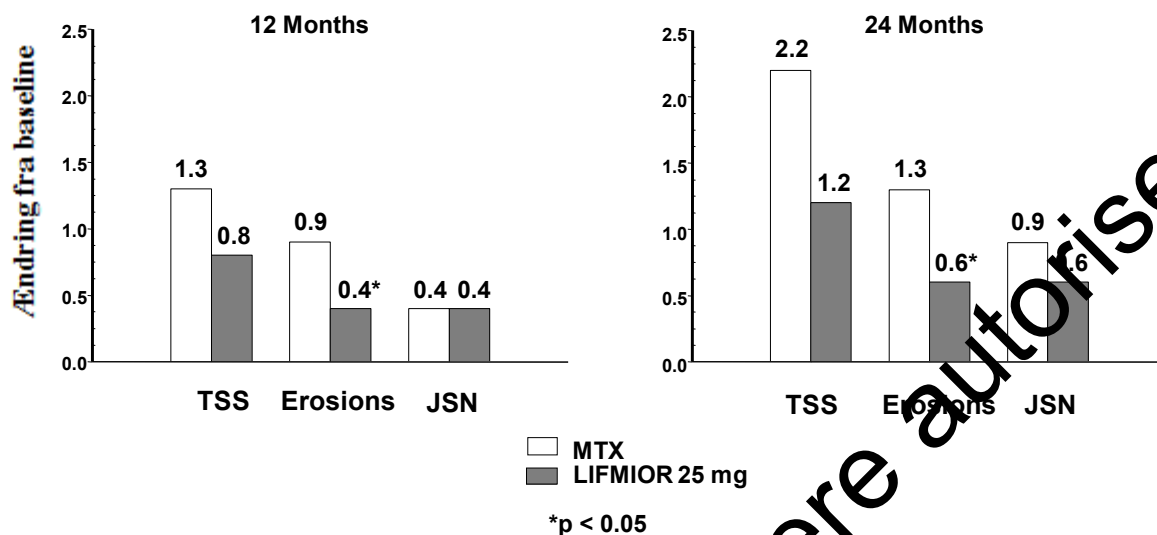
Efter ophør med LIFMIOR vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentaget behandling med LIFMIOR efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik LIFMIOR uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier. Forsat, var et respons set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik LIFMIOR uden afbrydelse.

Effekten af LIFMIOR blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit (<3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg blev administreret subkutant to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og forblev herefter i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for LIFMIOR 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterede i en betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

I dette forsøg blev strukturel ledskade vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i *Total Sharp Score* (TSS) og dets bestanddele, erosions score og score for forsnævring af ledspalter (JSN). Røntgenbilleder af hænder/håndled og fødder blev vurderet ved *baseline* og efter hhv. 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg LIFMIOR havde gennemgående mindre effekt på den strukturelle skade end dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bedre end methotrexat med hensyn til erosion

score efter både 12 og 24 måneder. Forskellene i TSS og JSN mellem methotrexat og LIFMIOR 25 mg var ikke statistisk signifikant. Resultaterne er skitseret i figuren nedenfor.

RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF <3 ÅRS VARIGHED



I et andet aktivt kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid artrit behandlet med LIFMIOR alene (25 mg to gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om uge, median dosis 20 mg) og en kombination af LIFMIOR og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 682 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (median 5 år), som havde en mindre end tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

Gruppen af patienter i behandling med LIFMIOR i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20, ACR 50, ACR 70 respons og forbedring af DAS og HAQ score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af enkeltterapi grupperne (resultater vises neden for). Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder.

RESULTER FOR KLINISK EFFEKT EFTER 12 MÅNEDER: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF 6 MÅNEDER TIL 20 ÅRS VARIGHED

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons ^a			
ACR20	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}

**RESULTER FOR KLINISK EFFEKT EFTER 12 MÅNEDER: SAMMENLIGNING AF
LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED
METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF 6 MÅNEDER
TIL 20 ÅRS VARIGHED**

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
DAS			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, blev betragtet som ikke-responderende.

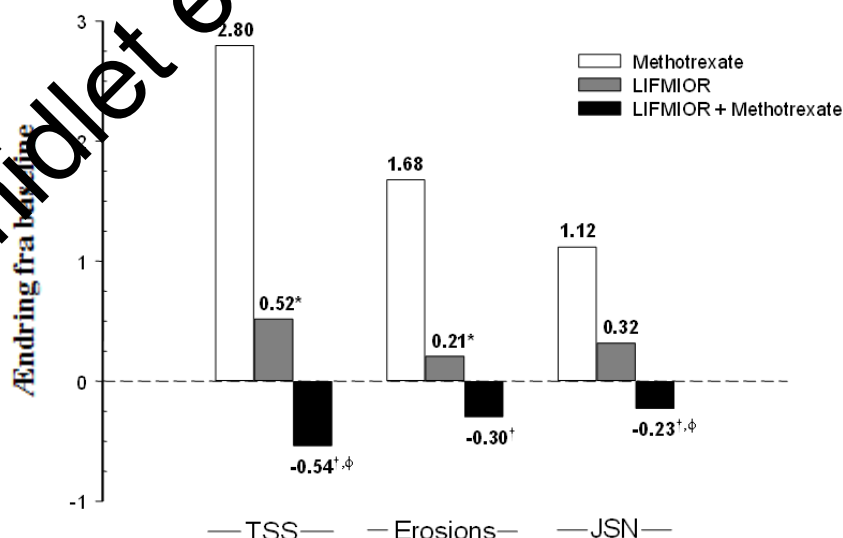
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: remission er defineret som DAS < 1,6

Parvis sammenligning af p-værdier: † = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. Etanercept

Radiografisk progression var signifikant mindre i LIFMIOR gruppen end i methotrexat gruppen ved 12 måneder, hvorimod kombinationen var signifikant bedre end begge monoterapier til at forsinke radiografisk progression (se nedenstående figur).

**RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT
vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED METHOTREXAT HOS PATIENTER MED
REUMATOID ARTRIT
AF 6 MÅNEDER TIL 20 ÅRS VARIGHED (12 MÅNEDERS RESULTER)**



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. LIFMIOR

Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder. Tilsvarende blev også observeret signifikante fordele ved LIFMIOR monoterapi sammenlignet med methotrexat monoterapi efter 24 måneder.

I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 24 måneder højere i gruppen som fik LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med grupperne som fik LIFMIOR alene og methotrexat alene (henholdsvis 62 %, 50 %, og 36 %; $p < 0,05$). Forskellen mellem LIFMIOR alene og methotrexat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blandt patienter, som gennemførte studiets 24 måneders behandling, var ikke-progressionsraterne henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhed og effekt af 50 mg LIFMIOR (to gange 25 mg subkutan injektion) indgivet en gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid artrit. I dette studie fik 53 patienter placebo, 214 patienter fik 50 mg LIFMIOR en gang om ugen, og 153 patienter fik 25 mg LIFMIOR to gange om ugen. Sikkerheds- og effektprofilerne af de to LIFMIOR behandlingsformer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer ved reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferiority) mellem de to behandlingsformer. En enkelt 50 mg/ml injektion med LIFMIOR viste sig at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

Voksne patienter med psoriasisartrit

Effekten af LIFMIOR blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år gamle og havde aktiv psoriasis artrit (≥ 3 svulne led og ≥ 3 ømme led) i mindst en af følgende former: (1) i distale interfalangeale led, (2) polyartikulær artrit (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ankylose. Patienterne havde også plaque psoriasis med et læsionsmål på ≥ 2 cm i diameter. Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID (86 %), DMARD (80 %) og kortikosteroider (24 %). Patienter, som var i gang med methotrexat behandling (stabile ≥ 2 måneder) kunne fortsætte på en fast dosis på ≤ 25 mg/uge methotrexat. Doser på 25 mg LIFMIOR (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutan to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

Klinisk respons blev defineret i procent af patienter, som opnåede ACR 20, 50 eller 70 respons og procenter for forbedring i *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabel.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASISARTRIT I PLACEBO-KONTROLLEREDE FORSØG

Psoriasisartrit respons	% af patienter	
	Placebo	LIFMIOR ^a
	n = 104	n = 101
ACR 20		
Måned 3	15	59 ^b
Måned 6	13	50 ^b
ACR 50		
Måned 3	4	38 ^b
Måned 6	4	37 ^b
ACR 70		
Måned 3	0	11 ^b
Måned 6	1	9 ^c
PsARC		
Måned 3	31	52 ^b
Måned 6	23	47 ^b

a:

25 mg LIFMIOR subkutant to gange om ugen

b: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo

c: p < 0,01, LIFMIOR vs. placebo

Blandt patienter med psoriasisartrit, som fik LIFMIOR, var det kliniske respons tydeligt på tidspunktet for første besøg (4 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. LIFMIOR var signifikant bedre end placebo på alle mål for sygdomsaktivitet (p < 0,001), og responset var det samme med og uden samtidig methotrexat behandling. Livskvaliteten hos patienterne med psoriasisartrit blev bedømt på hvert tidspunkt ved brug af HAQs invaliditetsindeks. Scoren på invaliditetsindekset blev signifikant forbedret på alle tidspunkter hos patienter med psoriasisartrit i behandling med LIFMIOR i sammenligning med placebo (p < 0,001).

I psoriasisartrit studiet blev de røntgenologiske forandringer bedømt. Der blev taget røntgenbilleder af hænder og håndled ved *baseline* og måned 6, 12 og 24. Den modificerede TSS ved 12 måneder vises i tabellen nedenfor. I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring ≤ 0,5) efter 12 måneder højere i gruppen, som fik LIFMIOR, sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % og 47 %, p ≤ 0,001). LIFMIORs effekt på den røntgenologiske progression blev fastholdt hos de patienter, som fortsatte med behandling i løbet af det andet år. Den forsinkede skade på perifere led blev observeret hos patienter med polyartikulær, symmetrisk artrit.

MIDDEL (SE) ÆNDRING FRA BASELINE I TOTAL SHARP SCORE PÅ ÅRSBASIS

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

Behandling med LIFMIOR resulterede i forbedret fysisk funktion i den dobbeltblinde studieperiode, og denne bedring blev fastholdt i det forlængede studie på op til 2 år.

Der er ikke tilstrækkeligt bevis for effekten af LIFMIOR hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende og arthritis mutilans psoriasis artropatier på grund af det lille antal patienter, der er undersøgt.

Der er ikke udført studier af patienter med psoriasisartrit, som blev behandlet med 50 mg en gang om ugen. Evidens for effekt af behandlingen med én ugentlig dosis hos denne patientgruppe er baseret på data fra studiet af patienter med ankyloserende spondylitis.

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

Effekten af LIFMIOR over for ankyloserende spondylitis blev bedømt i 3 randomiserede, dobbeltblinde studier, hvor indgivelse af 25 mg LIFMIOR to gange om ugen blev sammenlignet med placebo. Ialt 401 patienter blev inkluderet, af hvilke 203 blev behandlet med LIFMIOR. Den største af disse studier (n = 277) inkluderede patienter mellem 18 og 70 år, som havde aktiv ankyloserende spondylitis defineret som visuel analogskala (VAS) score på ≥ 30 for gennemsnitsvarighed og intensiteten af morgenstivhed, plus VAS score på ≥ 30 for mindst 2 af følgende 3 parametre: Patientens almene bedømmelse, gennemsnit af VAS værdier for natlig rygsmerte og total rygsmerte, gennemsnit af 10 spørgsmål om *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patienter i behandling med DMARD, NSAID eller kortikosteroider kunne fortsætte med disse på stabile doser. Patienter med total spinal ankylose blev ikke inkluderet i studiet. Doser på 25 mg LIFMIOR (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid arthritis) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder hos 138 patienter.

Det primære mål for effekt (ASAS 20) var en ≥ 20 % forbedring i mindst 3 af de 5 responskriterierne i *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) (patientens helhedsvurdering, rygsmerte, BASFI og inflammation) og ingen forringelse i det sidste af kriterierne. De samme responskriterier blev anvendt ved ASAS 50 og 70 med henholdsvis 50 % forbedring eller 70 % forbedring.

Sammenlignet med placebo resulterede behandling med LIFMIOR i signifikante forbedringer i ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 så tidligt som 2 uger efter påbegyndelse af behandling.

RESPONS FRA PATIENTER MED ANKYLOSERENDE SPONDYLITIS I ET PLACEBO-KONTROLLERET STUDIE		
	Procent patienter	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
Ankyloserende spondylitis Respons		
ASAS 20		
2 uger	22	46 ^a
3 måneder	27	60 ^a
6 måneder	23	58 ^a
ASAS 50		
2 uger	7	24 ^a
3 måneder	13	45 ^a
6 måneder	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 uger	2	12 ^b
3 måneder	7	29 ^b
6 måneder	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. Placebo		
b: p=0,002, LIFMIOR vs. Placebo		

Hos patienter med ankyloserende spondylitis, som fik LIFMIOR, var det kliniske respons synligt på tidspunktet for første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. Responset var det samme hos patienter med og uden samtidig behandling ved *baseline*.

Lignende resultater blev opnået i de 2 mindre studier af ankyloserende spondylitis.

I et fjerde studie blev sikkerhed og effekt af 50 mg LIFMIOR (to gange 25 mg subkutane injektioner) indgivet en gang om ugen *versus* 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen vurderet i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 356 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis. Profilerne for sikkerhed og effekt for 50 mg en gang ugentligt og 25 mg to gange ugentligt var ens.

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Effekten af LIFMIOR hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret studie, der var dobbeltblindet i 12 uger. I studiet blev 215 voksne patienter (modificeret *intent-to-treat*-population) i alderen 18 til 49 år med aktiv nr-AxSpa, defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS, vurderet. Patienterne skulle desuden have utilstrækkeligt respons på eller være intolerante over for to eller flere NSAID. I den dobbeltblindede periode fik patienterne LIFMIOR 50 mg ugentligt eller placebo i 12 uger. De primære effektmål (ASAS 40) var en forbedring på 40 % i mindst tre af de fire ASAS-domæner, og ingen forværring i det resterende domæne. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben studieperiode, hvor alle patienter fik LIFMIOR 50 mg ugentligt i op til yderligere 92 uger. Sakroliakalet (SI-leddet) og rygsøjlen blev MR-scannet for at vurdere inflammation ved *baseline* og i uge 12 og 104.

I sammenligning med placebo gav behandlingen med LIFMIOR en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebokontrolleret nr-AxSpa-studiet: Procentdel af patienter, der opnåede endepunkterne

Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12	Placebo N=106 til 109*	LIFMIOR N=103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=*Assessment in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a: $p < 0,001$; b: $p < 0,01$ og c: $p < 0,05$ mellem henholdsvis LIFMIOR og placebo

I uge 12 var der en statistisk signifikant forbedring i SPARCC-scoren (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) for SI-leddet målt ved hjælp af MR hos patienter, der fik LIFMIOR. Den korregerede gennemsnitlige ændring fra baseline var 3,8 for patienter i LIFMIOR-armen ($n=95$) i forhold til 0,8 for patienter i placebo-armen ($n=105$) ($p < 0,001$). I uge 104 var den gennemsnitlige ændring fra baseline i SPARCC-scoren målt ved hjælp af MR hos alle patienter, der fik LIFMIOR 4,64 for SI-leddet ($n=153$) og 1,40 for rygsøjlen ($n=154$).

LIFMIOR viste en statistisk signifikant større forbedring fra baseline til uge 12 sammenlignet med placebo i de fleste helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion, herunder BASFI-funktionsindekset (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) og EuroQol 5D-spørgeskemaerne *Overall Health State Score* og *SF-36 Physical Component Score*.

Det kliniske respons hos nr-AxSpa-patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, var tydeligt ved det første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 2 års behandling. Forbedringer i helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion blev også opretholdt gennem 2 års behandling. Data for de 2 år afslørede ingen nye sikkerhedsresultater. I uge 104 var der 8 patienter, som havde forværring til en bilateral score grad 2 ved røntgen af rygsøjlen jf. den modificerede NewYork Radiological Grade, hvilket tyder på axial spondylartropati.

Voksne patienter med plaque psoriasis

Patienter, som LIFMIOR anbefales til er defineret i pkt. 4.1. Patienter, som "ikke responderer" er defineret ved utilstrækkeligt respons (PASI < 50 eller PGA mindre end god) eller forværring af sygdommen under behandling med mindst én af de tre systemiske behandlinger i tilstrækkelige doser og af tilstrækkelig varighed for at opnå respons.

Effekten af LIFMIOR *versus* andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er endnu ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med LIFMIOR overfor andre systemiske behandlinger. Sikkerheden og effekter af LIFMIOR er i stedet for blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier. Det primære slutmål for effekt var i alle fire studier antallet af patienter i hver gruppe, som opnåede PASI 75 (dvs mindst 75 % forbedring i Psoriasis Arealet og på *Severity Index* scoren i forhold til *baseline*) efter 12 ugers behandling.

Studie 1, som er et fase 2 studie med patienter med aktiv, men klinisk stabil plaque psoriasis omfattende ≥ 10 % af kroppens overflade areal. Patienterne var ≥ 18 år. 112 patienter blev randomiseret til at få 25 mg LIFMIOR (n = 57) eller placebo (n = 55) to gange om ugen i 24 uger.

Studie 2 evalueredes 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasis areal og sværheds indeks (PASI) på 10 ved screeningen. LIFMIOR blev givet i doser på 25 mg en gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre LIFMIOR doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet LIFMIOR (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evalueredes 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis LIFMIOR på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter i åbent studie 25 mg LIFMIOR to gange om ugen i yderligere 24 uger.

Studie 4 evaluerede 142 patienter og havde samme inklusionskriterier som studie 2 og 3. I dette studie fik patienterne en dosis LIFMIOR på 50 mg eller placebo én gang om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienterne *open label* LIFMIOR 50 mg én gang om ugen i yderligere 12 uger.

I studie 1 var der efter 12 uger et signifikant større antal patienter med PASI 75-respons i den LIFMIOR behandlede gruppe (30 %) sammenlignet med den placebo behandlede gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den LIFMIOR behandlede gruppe opnået PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIE 2, 3 OG 4

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

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

a. Der blev ikke foretaget nogen statistisk sammenligning med placebo ved uge 24 i studie 2 og 4, fordi den oprindelige placebo-gruppe begyndte at få LIFMIOR 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Klar eller næsten klar defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Hos patienter med plaque psoriasis, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ved første besøg (2 uger) signifikant respons sammenlignet med placebo. Dette blev opretholdt gennem 24 ugers behandling.

I studie 2 var der også en periode uden behandling, hvor patienter, som efter 24 uger havde opnået en forbedring på mindst 50 % på PASI, fik stoppet behandlingen. Patienterne blev observeret uden behandling for at se forekomsten af *rebound* (PASI ≥ 150 % i forhold til *baseline*) og se tiden til *relapse* (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem *baseline* og uge 24). I den behandlingsfrie periode gentagne symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdoms *relapse* på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound* opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på LIFMIOR-behandlingen, havde gavn af en genoptagelse af LIFMIOR-behandling.

I studie 3 opretholdt hovedparten af de patienter (77 %), som initialt blev randomiseret til 50 mg to gange om ugen og som fik nedsat deres LIFMIOR dosis til 25 mg to gange om ugen efter 12 uger, deres PASI 75-respons til uge 36. For patienter som fik 25 mg to gange om ugen igennem hele studiet, fortsatte PASI 75-responsen med at forbedres mellem uge 12 og 36.

I studie 4 havde gruppen, som blev behandlet med LIFMIOR, en højere andel af patienter med PASI 75 i uge 12 (38 %) sammenlignet med gruppen, som fik placebo (2 %) (p<0,0001). For de patienter, som fik 50 mg én gang om ugen i hele studiet, fortsatte effekt-responsen med at forbedres, så 71 % opnåede PASI 75 i uge 24.

I åbne langtidsstudier (op til 34 måneder), hvor LIFMIOR blev givet uden afbrydelser, blev det kliniske respons opretholdt, og sikkerheden var den samme som i korttidsstudier.

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdomskaraktistika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod LIFMIOR

Antistoffer mod etanercept er blevet konstateret i sera hos nogle patienter i behandling med etanercept. Disse antistoffer har alle været ikke-neutraliserende og generelt forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed) stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 36 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Sikkerheden og effekten af LIFMIOR blev vurderet i et randomiseret studie med 69 patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk artrit (polyartrit, pauciartrit, systemisk fremløbet). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4 til 17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant over for methotrexat. Patienterne fik fortsat en stabil dosis af et enkelt nonsteroidt anti-inflammatorisk præparat og/eller prednison (<0,2 mg/kg/dag eller maksimum 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimum 25 mg per dosis) LIFMIOR subkutant to gange om ugen. I anden del blev patienterne med klinisk respons på dag 90 randomiseret til at fortsætte med LIFMIOR eller få placebo i fire måneder for at evaluere, om sygdommen blussede op. Responset blev målt ved brug af ACR Pedi 30, defineret som ≥ 30 % forbedring af mindst tre af seks og ≥ 30 % forværring af højst en af seks JRA kernekriterier, inkl. tælling af aktive led, begrænsning af motion, lægens og patientens/forældrenes almene bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationsrate (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA kernekriterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekriterier, og et minimum af to aktive led.

I første del af studiet viste 51 af 69 (74 %) af patienterne klinisk respons og deltog i anden del. I anden del fik 15 af 25 (24 %) patienter, som fortsatte med LIFMIOR, sygdomsopblussen sammenlignet med 20 af 26 (77 %) patienter, som fik placebo ($p=0,007$). Fra anden dels begyndelse var mediantiden til sygdomsopblussen ≥ 116 dage for patienter, som fik LIFMIOR, og 28 dage for patienter, som fik placebo. Af de patienter, som viste klinisk respons på 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af patienterne, som fortsatte med LIFMIOR, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, forlænget sikkerhedsstudie fortsatte 58 pædiatriske patienter fra ovenstående studie (i alderen fra 4 år ved studiestart) med at få LIFMIOR i op til 10 år. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger eller alvorlige infektioner steg ikke ved langvarig behandling.

Langtidssikkerhedsdata for LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR plus methotrexat ($n=294$) eller methotrexat som monoterapi ($n=197$) blev vurderet i op til 3 år i et register med 594 børn i alderen 2-18 år med juvenil idiopatisk artrit; heraf var 39 i alderen 2-3 år. Generelt blev der hyppigere

indberettet infektioner hos patienter, som blev behandlet med etanercept i forhold til methotrexat alene (3,8 % versus 2 %), og de infektioner, der var forbundet med brug af etanercept, var alvorligere.

I et andet åbent, enkelt-arm studie med 60 patienter med udvidet oligoartrit (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38 patienter med enthesitis-relateret arthritis (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisarthritis (i alderen 12-17 år) blev behandlet med 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Der er ikke udført studier med patienter med juvenil idiopatisk arthritis til evaluering af fortsat LIFMIOR-behandling til patienter, som ikke responderede inden for 3 måneder efter påbegyndelse af LIFMIOR-behandling. Desuden er der ikke gennemført studier til vurdering af virkningen af seponering af LIFMIOR eller reduktion af den anbefalede dosis ved langvarig behandling af patienter med JIA.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Effekten af LIFMIOR blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 211 pædiatriske patienter i alderen 4 til 17 år med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved en sPGA score ≥ 3 , omfattende ≥ 10 % af BSA og PASI ≥ 12). Egnede patienter havde tidligere fået lysbehandling eller systemisk behandling, eller de havde haft utilstrækkelig effekt af topisk behandling.

Patienterne fik 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) eller placebo en gang om ugen i 12 uger. Efter 12 uger havde flere patienter, der var randomiseret til LIFMIOR, positiv effekt-respons (f.eks. PASI 75) end patienter, der var randomiseret til placebo.

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	LIFMIOR 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ sammenlignet med placebo

Efter den 12 uger lange dobbeltblinde behandlingsperiode fik alle patienter 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) en gang om ugen i yderligere 24 uger. Det observerede respons i den åbne studieperiode var det samme som det, der blev observeret i den dobbeltblindede periode.

I løbet af en randomiseret aftrappingsperiode fik signifikant flere patienter, som var gen-randomiseret til placebo, sygdomstilbagefald (tab af PASI 75-respons) sammenlignet med patienter, som var gen-randomiseret til LIFMIOR. Med fortsat behandling blev responset fastholdt i op til 48 uger.

Langtidssikkerhed og -virkning af LIFMIOR 0,8 mg/kg (op til 50 mg) én gang ugentligt blev vurderet i et *open-label* forlængelsesstudie med 181 pædiatriske patienter med plaque psoriasis i op til 2 år ud over det 48-ugers studie, der er nævnt herover. Erfaringerne fra langtidsstudiet med LIFMIOR var generelt sammenlignelige med det oprindelige 48-ugers studie og gav ingen nye sikkerhedsresultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept-serumværdier blev bestemt med en ELISA-enzymimmunanalyse, som kan opdage ELISA-reaktive omdannelsesprodukter så vel som moderforbindelsen.

Absorption

Etanercept absorberes langsomt fra det sted, hvor den subkutane injektion foretages, og når op på den maksimale koncentration ca. 48 timer efter en enkelt dosis. Den absolutte biotilgængelighed er 76 %. Med to ugentlige doser forventes det, at *steady-state* koncentrationerne er ca. to gange så høje som dem, der observeres efter enkelte doser. Efter en enkelt subkutan dosis med 25 mg etanercept, var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration, som blev observeret hos sunde frivillige, $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6$ µg•t/ml.

Middelserumkoncentrationsprofilerne ved *steady-state* hos behandlede patienter med reumatoid arthritis var henholdsvis C_{max} på 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} på 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l og partiel AUC på 297 mg•t/l vs. 316 mg•t/l for LIFMIOR 50 mg en gang om ugen (n=21) vs. LIFMIOR 25 mg to gange om ugen (n=14). I et åbent, enkelt-dosis, dobbeltbehandling, *cross-over* studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg LIFMIOR en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Distribution

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale distributionsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens distributionsvolumenet ved *steady-state* er 10,4 l.

Elimination

Etanercept udskilles langsomt fra kroppen. Dets halveringstid er lang, ca. 70 timer. *Clearance* er ca. 0,066 l/t hos patienter med reumatoid arthritis, hvilket er noget lavere end værdien på 0,11 l/t, som blev observeret hos sunde frivillige. Herudover er LIFMIORs farmakokinetik den samme for patienter med reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis og plaque psoriasis.

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

Dosisproportionalitet er ikke blevet evalueret formelt, men der er tilsyneladende ingen mætning af *clearance* hen over dosisområdet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der udskilles radioaktivitet i urinen efter indgivelse af radioaktivt mærket etanercept til patienter og frivillige, blev der ikke observeret øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut nyresvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke set øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut leversvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat leverfunktion.

Alder

Indvirkning af fremskreden alder blev undersøgt i den farmakokinetiske populationsanalyse af etanercept-serumkoncentrationer. *Clearance*- og volumenvurderinger hos patienter mellem 65 og 87 år svarede til vurderinger hos patienter, som var under 65 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthritis

I et forsøg med etanercept til patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, fik 69 patienter (i alderen 4 til 17 år) 0,4 mg/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid arthritis. De yngste børn (på 4 år)

havde nedsat *clearance* (øget *clearance* hvis vægten var normaliseret) sammenlignet med ældre børn (12 år gamle) og voksne. Dosissimulering antyder, at mens ældre børn (10-17 år gamle) vil have serumniveauer tæt på dem, der ses hos voksne, vil yngre børn have væsentligt lavere niveauer.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Patienter med pædiatrisk plaque psoriasis (i alderen 4 til 17 år) fik indgivet 0,8 mg/kg (op til en maksimumdosis på 50 mg) etanercept en gang om ugen i op til 48 uger. De gennemsnitlige *steady-state trough*-koncentrationer i serum varierede fra 1,6 til 2,1 mcg/ml ved uge 12, 24 og 48. Disse middeldkoncentrationer hos patienter med pædiatrisk plaque psoriasis var de samme som de koncentrationer, der blev observeret hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to gange om ugen, op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen). Disse middeldkoncentrationer var de samme som dem, der blev observeret hos voksne patienter med plaque psoriasis behandlet med 25 mg etanercept to gange om ugen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de toksikologiske studier med LIFMIOR var der ingen tydelig dosisbegrænsning eller målorgantoksicitet. LIFMIOR blev anset for at være non-genotoksisk på grundlag af en serie *in vitro*- og *in vivo*-studier. Carcinogenitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med LIFMIOR på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gravere.

LIFMIOR forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. LIFMIOR fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan indgivelse to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Natriumchlorid
L-Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Da der ikke er foretaget forlignelighedsstudier, må dette medicinske produkt ikke blandes med andre medicinske produkter.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke fryses.

LIFMIOR kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

25 mg. injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar glassprøjte (type I glas) med rustfri stålkanyle, gummi nålehætte og plastikstempel.

Æskerne indeholder 4, 8 eller 24 fyldte injektionssprøjter med LIFMIOR og 4, 8 eller 24 alkoholservietter. Nålehætten indeholder tør naturgummi (latex) (se pkt. 4.4). Ikke nødvendigvis alle pakningsstørrelser markedsføres.

50 mg. injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar glassprøjte (type I glas) med rustfri stålkanyle, gummi nålehætte og plastikstempel.

Æskerne indeholder 2, 4 eller 12 fyldte injektionssprøjter med LIFMIOR og 2, 4 eller 12 alkoholservietter. Nålehætten indeholder tør naturgummi (latex) (se pkt. 4.4). Ikke nødvendigvis alle pakningsstørrelser markedsføres.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Før injektion bør LIFMIOR engangs fyldte injektionssprøjter få stuetemperatur (ca. 15-30 minutter). Nålehætten skal ikke fjernes imens den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om indgivelse findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR".

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 13. februar 2017

Dato for sidste fornyelse: {DD.mm.YYYY}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LIFMIOR 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktorreceptor p75 Fc-fusionsprotein, som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i et mammalt ekspressionssystem fra kinesiske hamstres ovarier (CHO). Etanercept er en dimer af et chimerisk protein, som gensplejjes ved sammensmeltning af to ekstracellulære, ligandbindende domæne af human tumornekrosefaktorreceptor -2 (TNF- α /p75) til Fc-domænet af human IgG1. Denne Fc-komponent indeholder hængslet, CH₂- og CH₃-regioner, men ikke CH₁-området for IgG1. Etanercept indeholder 934 aminosyrer og har en tilsyneladende molekylvægt på ca. 150 kilodalton. Etanercepts specifikke aktivitet er $1,7 \times 10^6$ enheder/mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, og farveløs til svagt gul eller lysebrun.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

LIFMIOR i kombination med methotrexat er indikeret til behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid artrit hos voksne, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler incl. methotrexat (medmindre det er kontraindikeret) har været utilstrækkeligt.

LIFMIOR kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

LIFMIOR er også indikeret til behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

LIFMIOR, alene eller i kombination med methotrexat, er vist at reducere udviklingen af ledsader, målt ved hjælp af røntgen, og at forbedre den fysiske funktion.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling af polyartrit (reumafaktor positiv eller negativ) eller udvidet oligoartrit hos børn og unge i alderen fra 2 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for methotrexat.

Behandling af psoriasisartrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for methotrexat.

Behandling af enthesitis-relateret artrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for konventionel behandling.

LIFMIOR er ikke undersøgt hos børn under 2 år.

Psoriasisartrit

Behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk medicinsk behandling har været utilstrækkeligt. Hos patienter med psoriasisartrit har LIFMIOR vist sig at forbedre den fysiske funktion og at reducere udviklingen af perifere leddskader, målt ved hjælp af røntgen, hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

Behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, hvor responset på konventionel behandling har været utilstrækkeligt.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Behandling af voksne med svær nonradiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-scanning (MRI), der har vist utilstrækkeligt respons på nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Plaque psoriasis

Behandling af voksne med moderat til svær plaque psoriasis, som har vist utilstrækkeligt respons på, eller viste sig at være intolerante overfor, anden systemisk behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA), eller hvor den systemiske behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller PUVA er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk plaque psoriasis

Behandling af kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede med eller intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med LIFMIOR bør iværksættes og overvåges af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis, nonradiografisk aksial spondylartrit, plaque psoriasis eller pædiatrisk plaque psoriasis. Patienter i behandling med LIFMIOR bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

LIFMIOR fyldt pen findes i styrken 50 mg. Der findes andre LIFMIOR pakninger i styrkerne 10, 25 og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

25 mg LIFMIOR, indgivet to gange om ugen, er den anbefalede dosis. Alternativt kan 50 mg LIFMIOR indgives en gang om ugen, hvilket er vist at være sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet en gang om ugen.

For de ovenfor nævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås i løbet af 12 uger. Fortsat behandling bør nøje revurderes hos patienter, som ikke responderer inden for dette tidsrum.

Plaque psoriasis

Den anbefalede dosis er 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen indgives i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen. Behandlingen med LIFMIOR bør fortsættes indtil remission er nået, i op til 24 uger. Fortsat behandling ud over 24 uger kan være relevant for visse voksne patienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør stoppes hos patienter, som ikke viser respons efter 12 uger. Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med LIFMIOR er indiceret. Dosis bør være 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen.

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering. Dosering og indgivelse er den samme som hos voksne på 18-64 år.

Pædiatrisk population

Doseringen af LIFMIOR er baseret på legemsvægt for pædiatriske patienter. Patienter, som vejer under 62,5 kg, skal doseres nøjagtigt ud fra mg/kg med anvendelse af præparater med pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning eller præparater med pulver til injektionsvæske, opløsning (se herunder for dosering til specifikke indikationer). Patienter, som vejer 62,5 kg eller derover, kan doseres ved hjælp af en fyldt injektionssprøjte eller pen med fast dosis.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Den anbefalede dosis er 0,4 mg/kg (op til maksimalt 25 mg per dosis) indgivet to gange ugentligt som subkutan injektion med et interval på 3-4 dage mellem doserne, eller 0,8 mg/kg (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen. Seponering bør overvejes hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 4 måneder.

Hætteglasset med 10 mg kan være bedre egnet til administration til børn med JIA, der vejer mindre end 25 kg.

Der er ikke gennemført formelle kliniske forsøg hos børn i alderen 2-3 år. Begrænsede sikkerhedsdata fra et patientregister tyder dog på, at sikkerhedsprofilen hos børn i alderen 2-3 år svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne og børn på 4 år og derover ved doser på 0,8 mg/kg s.c. ugentligt (se pkt. 5.1).

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 2 år med juvenil idiopatisk artrit ikke relevant.

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre):

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen i op til 24 uger. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 12 uger.

Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med LIFMIOR er indiceret. Dosis bør være 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 6 år med plaque psoriasis ikke relevant.

Indgivelsesmåde

LIFMIOR indgives ved subkutan injektion (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om indgivelse findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Vejledning til tilberedelse og indgivelse af LIFMIOR".

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med LIFMIOR bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, incl. kroniske eller lokaliserede infektioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer skal registreres (eller angives) klart og tydeligt i patientjournalen. Dette vil forbedre sporbarheden af de biologiske lægemidler.

Infektioner

Patienterne bør undersøges for infektioner før, under og efter behandling med LIFMIOR, under hensyntagen til at middeleliminationshalveringstiden for etanercept er ca. 70 timer (spændende fra 7 til 300 timer).

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af LIFMIOR (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampe- og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med LIFMIOR, bør overvåges nøje. Indgivelse af LIFMIOR skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af LIFMIOR til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, f.eks. eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

Der er indberettet tilfælde af aktiv tuberkulose, herunder miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal position, hos patienter i behandling med LIFMIOR.

Før behandling med LIFMIOR påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Dette studie bør omfatte en detaljeret anamnese om tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nuværende behandling med immunsuppressiva. Der bør udføres hensigtsmæssige screeningsstudier, dvs. Mantoux' intrakutane tuberkulinreaktion og røntgen af thorax, på alle patienter (nationale anbefalinger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier opføres i patientens 'Patientkort'. Receptudstedernes opmærksomhed henledes på risikoen for falske negative resultater af Mantoux-testen, specielt hos patienter som er alvorligt syge eller immunologisk svækkede.

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med LIFMIOR ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med anti-tuberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med LIFMIOR påbegyndes. I denne situation bør risk-benefit-forholdet ved behandlingen med LIFMIOR overvejes meget nøje.

Alle patienter skal informeres om at søge lægelig rådgivning, hvis der viser sig tegn/symptomer, som kunne tyde på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vægtøgning/vægttab, let feber) under eller efter behandling med LIFMIOR.

Hepatitis B-reakivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med LIFMIOR. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis LIFMIOR gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med LIFMIOR og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med LIFMIOR. LIFMIOR skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hepatitis C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administration af LIFMIOR og anakinra er blevet forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni sammenlignet med LIFMIOR alene. Denne kombination har ikke vist øget klinisk værdi. Derfor anbefales denne kombinerede brug af LIFMIOR og anakinra ikke (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.5).

Allergiske reaktioner

Der er hyppigt rapporteret om allergiske reaktioner associeret med indgivelse af LIFMIOR. Allergiske reaktioner har inkluderet angio-ødem og urticaria. Alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med LIFMIOR ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Nålehætten på den fyldte pen indeholder latex (tørt naturgummi), som kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, hvis det håndteres af, eller hvis LIFMIOR indgives til, personer med kendt eller mulig overfølsomhed over for latex.

Svækkelse af immunforsvaret

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder LIFMIOR, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF formidler betændelse og modulerer celledimmunrespons. I et studie med 49 voksne patienter med reumatoid artrit, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ingen tegn på nedsættelse af tardiv overfølsomhed, nedsættelse af immunoglobulin-niveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

For patienter med juvenil, idiopatisk artrit udviklede varicellainfektion og tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden følgetilstande. Patienter, som er signifikant udsat for varicellavirus, bør midlertidigt stoppe behandlingen med LIFMIOR, og profylaktisk behandling med varicella zoster immunoglobulin bør overvejes.

Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med immunosuppression eller kroniske infektioner er ikke blevet vurderet.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

Der er efter markedsføringen modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og

lungecarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af lymfom blandt patienter, der fik en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebo-patienter var kortere end for patienter, der fik TNF-antagonistbehandling. Efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret leukæmitilfælde hos patienter, der har fået behandling med TNF-antagonister. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfom og leukæmi hos patienter med reumatoid artrit med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

På baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre hæmatopoietiske eller solide maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes. Det bør udvises forsigtighed, hvis behandling med en TNF-antagonist overvejes hos patienter med malign sygdom i anamnesen, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler maligne tilstande.

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling ≤ 18 år), herunder LIFMIOR. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og yngre voksne behandlet med TNF-antagonister.

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med LIFMIOR. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med LIFMIOR, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med LIFMIOR. Der er ingen data til rådighed om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får LIFMIOR. I et dobbeltblindt placebo-kontrolleret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med LIFMIOR i stand til at rejse en effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok polysakkarid vaccine, men aggregat titrene var moderat lavere, og få patienter havde dobbelt stigning i titrene i sammenligning med patienter, som ikke fik LIFMIOR. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Dannelse af autoantistof

Behandling med LIFMIOR kan resultere i dannelse af autoimmunantistoffer (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med LIFMIOR. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med LIFMIOR, som tidligere har haft bloddyskrasi. Alle patienter og forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på bloddyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning, bleghed) mens de er i behandling med LIFMIOR, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal LIFMIOR-behandling ophøre.

Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med LIFMIOR (se pkt. 4.8); Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk

demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke har været foretaget nogle kliniske studier for at evaluere LIFMIOR-behandling af patienter med multipel sclerose, har kliniske studier af andre TNF antagonister hos patienter med multipel sclerose vist forøgelse i sygdoms aktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, incl. neurologisk vurdering, anbefales, når LIFMIOR udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

I en kontrolleret klinisk afprøvning af to års varighed med patienter med reumatoid arthritis resulterede kombinationen LIFMIOR og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund, og sikkerhedsprofilen for LIFMIOR givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler, der er rapporteret fra studier af LIFMIOR og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved LIFMIOR-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) er ikke fastslået.

Brugen af LIFMIOR i kombination med andre systemiske behandlinger eller med lokalbehandling til behandling af psoriasis er ikke undersøgt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er dosisjustering til patienter med renal eller hepatisk svækkelse ikke nødvendig; klinisk erfaring med disse patienter er begrænset.

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af LIFMIOR i patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (CHF).

Der har været postmarketingrapporter om forværring af CHF, med og uden identificerbare fremskyndende faktorer hos patienter der tager LIFMIOR. Der har også været sjældne (< 0,1 %) rapporter om nyopstået CHF, herunder CHF hos patienter uden kendt forudeksisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske forsøg, der evaluerede brugen af LIFMIOR i behandlingen af CHF, blev afsluttet før tiden på grund af manglende effektivitet. Selvom de ikke er endelige, antyder data fra ét af disse forsøg en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var anvist til LIFMIORbehandling.

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebo-kontrolleret forsøg med 48 indlagte patienter behandlet med LIFMIOR eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis var LIFMIOR ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med LIFMIOR var signifikant højere efter 6 måneder. LIFMIOR bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med LIFMIOR af patienter, som også har moderat til svær alkoholisk hepatitis.

Wegeners granulomatose

Et placebo-kontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med LIFMIOR sammen med standardbehandling (incl. cyclofosamid eller methotrexate, og glucokortikoider) i gennemsnitligt 25 måneder, viste ikke at LIFMIOR var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Hyppigheden af ikke-lymfatiske maligniteter af forskellig type var signifikant højere hos patienter behandlet med LIFMIOR end i kontrolgruppen. LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med LIFMIOR er påbegyndt hos patienter, der får medicin mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af den anti-diabetiske medicin hos nogle af disse patienter.

Særlige populationer

Ældre

I fase 3-forsøgene med reumatoid arthritis, psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år, som fik LIFMIOR, sammenlignet med yngre patienter. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, specielt med henblik på forekomst af infektioner. forsigtighed ved behandling af ældre patienter, med henblik på forekomst af infektioner.

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter om muligt bringes à jour med al immunisering i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering, før behandling med LIFMIOR påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

Inflammatorisk tarmsygdom (IBD) og uveitis hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis (JIA)

Der har været rapporter om IBD og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

For voksne patienter i behandling med LIFMIOR og anakinra blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter behandlet med enten LIFMIOR eller anakinra alene (historiske data).

I et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie blandt voksne patienter, der basalt blev behandlet med methotrexat, blev patienterne behandlet med LIFMIOR og anakinra desuden observeret at have en større hyppighed af alvorlige infektioner (7 %) og neutropeni end patienterne behandlet med LIFMIOR (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinationen af LIFMIOR og anakinra har ikke vist øgede kliniske fordele og anbefales derfor ikke.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I et klinisk studie med voksne patienter i behandling med sulfasalazin, hvortil LIFMIOR blev tilføjet, havde patienterne i kombinationsgruppen et statistisk signifikant fald i middelværdierne for hvide blodlegemer sammenlignet med grupperne, der blev behandlet med enten LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske forsøg, hvor LIFMIOR blev indgivet sammen med glukocorticoider, salicylater (undtaget sulfasalazin), non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), smertestillende midler eller methotrexat. Se pkt. 4.4 om råd om vaccination.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydnende, farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel-interaktioner i studier med methotrexat, digoxin og warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker kontraception under behandlingen med LIFMIOR og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på skader på fostre eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n=370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret oddsratio 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Typen af de alvorlige medfødte misdannelser svarede til dem, der hyppigst blev rapporteret i den almene befolkning, og der blev ikke fundet et bestemt mønster i abnormiteterne. Studiet påviste ikke en øget hyppighed af spontan abort, dødsfødsel, for tidlig fødsel eller mindre misdannelser. Et andet observationelt registerstudie omfattende flere lande sammenlignede risikoen for negative graviditetsudfald hos kvinder, der blev eksponeret for etanercept i de første 90 dage af graviditeten (n=425) sammenlignet med dem, der blev eksponeret for ikke-biologiske lægemidler (n=3497), og her blev der ikke observeret en øget risiko for alvorlige misdannelser (odds ratio [OR]= 1,22, 95 % CI: 0,79-1,90; justeret OR = 0,96, 95 % CI: 0,58-1,60 efter justering efter land, maternel sygdom, paritet, maternel alder og rygning tidligt i graviditeten). Studiet viste heller ingen øget risiko for mindre alvorlige misdannelser, for tidlig fødsel, dødsfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Etanercept passerer placenta og er påvist i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniske effekt af dette er ikke kendt, men spædbørnene kan have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn inden for 16 uger efter moderens sidste LIFMIOR-dosis anbefales generelt ikke.

Amning

Etanercept udskilles i human mælk efter subkutan administration. Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Da immunglobuliner lige som mange andre lægemidler kan udskilles i human mælk skal der tages en beslutning om, hvorvidt amning skal ophøre, eller brugen af LIFMIOR skal ophøre under amning, idet fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen af kvinden tages i betragtning.

Fertilitet

Der foreligger ikke prækliniske data angående peri- og postnatal etanercept-toksicitet, eller hvad angår etanercepts virkning på fertilitet og generel reproduktionsevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (som smerte, hævelse, kløe, rødme og blødning på indstiksstedet), infektioner (som infektioner i de øvre luftveje, bronkitis, blærebetændelse og hudinfektioner), allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber.

Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger for LIFMIOR: TNF-antagonister som LIFMIOR påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner og cancer. Alvorlige infektioner ses hos færre end 1 ud af 100 patienter, der behandles med LIFMIOR. Rapporterne har omfattet letale og livstruende infektioner og sepsis. Der er også rapporteret om

forskellige maligniteter i forbindelse med brugen af LIFMIOR, herunder bryst- og lungecancer samt cancer i hud og lymfekirtler (lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse inkluderer sjældne rapporter om pancytopeni og meget sjældne rapporter om aplastisk anæmi. Centrale og perifere demyeliniserende hændelser er blevet set henholdsvis sjældent og meget sjældent i forbindelse med brug af LIFMIOR. Der har været sjældne rapporter om lupus, lupus-relaterede sygdomme og vaskulitis.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg på voksne og på postmarketing erfaring.

Indenfor organsystemklassifikationerne, er bivirkningerne opført under overskrifter om hyppighed (antal patienter der forventes at komme ud for reaktionen). De følgende kategorier benyttes: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronkitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4)
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagic (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet				CNS-demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller		

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
				lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticuseuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniseren- de hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserend e polyneuropati, demyeliniserend e polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lunget sygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Reaktioner på injektionsste det (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid arthritis, som i kliniske forsøg blev behandlet med LIFMIOR i op til ca. 6 år, inklusiv 271 patienter behandlet med LIFMIOR i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om ialt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis behandlet med LIFMIOR. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med LIFMIOR. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med LIFMIOR blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræft.

Der blev rapporteret om 18 tilfælde af lymfom hos 7.416 patienter behandlet med LIFMIOR i kliniske studier omfattende reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis og psoriasis.

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungecarcinom og lymfom), er blevet modtaget i postmarketingperioden (se pkt. 4.2).

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med LIFMIOR (36 % versus 9 %). Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned og fortog sig efterfølgende i hyppighed. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos LIFMIORbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosterioder eller antibiotika til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

I kontrollerede studier med patienter med plaque psoriasis fik ca. 13,6 % af patienterne behandlet med LIFMIOR reaktioner på injektionsstedet i løbet af de første 12 ugers behandling sammenlignet med 3,4 % af patienterne behandlet med placebo.

Alvorlige infektioner

I placebo-kontrollerede forsøg blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af alvorlige infektioner (dødelige, livstruende, eller som kræver hospitalsindlæggelse eller intravenøs antibiotikabehandling). Alvorlige infektioner forekom hos 6,3 % af patienterne med reumatoid arthritis, som

blev behandlet med LIFMIOR i op til 48 måneder. Disse infektioner omfattede f.eks. absces (forskellige steder), bakteræmi, bronkitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarré, diverticulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk arthritis, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vasculitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede forsøg, hvor patienterne blev behandlet med enten LIFMIOR alene, methotrexat alene eller LIFMIOR i behandling med methotrexat, var antallet af alvorlige infektioner det samme i behandlingsgrupperne. Det kan dog ikke udelukkes, at kombinationen LIFMIOR og methotrexat kan være forbundet med en stigning i infektionsraten.

Der var ingen forskel i infektionsraten blandt patienter behandlet med LIFMIOR og patienter, som fik placebo mod plaque psoriasis, i placebokontrollerede studier af op til 24 ugers varighed. Blandt de alvorlige infektioner, som patienter i behandling med LIFMIOR kunne blive ramt af, var cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, kolecystit, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokok-fasciitis, mycosis, septisk chok, diverticulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasis arthritis indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af LIFMIOR. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med LIFMIOR hos patienter, som har tilgrundliggerende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjertestop, patienthistorie med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). LIFMIORbehandling kan forøge dødeligheden hos patienter med etableret sepsis.

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med LIFMIOR, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektion (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster), bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med LIFMIOR. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var patienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer (1:40), højere hos patienter, som modtog behandling med LIFMIOR (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmunbestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med LIFMIOR, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med LIFMIOR vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

Der har været sjældne rapporter om patienter, herunder reumatoid faktor positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupus-lignende syndrom eller udslæt, som er kompatibel med subaktiv kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

Der har været postmarketersrapporter om pancytopeni og aplastisk anæmi, hvoraf visse havde dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,06 % (hyppighed 'sjælden'). I de kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af interstitiel lungesygdom 0,47 % (hyppighed 'ikke almindelig'). Der er efter markedsføring rapporteret om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), nogle med dødelig udgang.

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med LIFMIOR og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med LIFMIOR alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofiltælling < 1000/mm³). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,54 % (hyppighed 'ikke almindelig'). I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af autoimmun hepatitis 0,24 % (hyppighed 'ikke almindelig').

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generelt var bivirkningerne hos de pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit af samme hyppighed og type som hos voksne patienter. Forskellene i forhold til voksne og andre specielle faktorer omtales i følgende afsnit.

Typen af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil idiopatisk artrit i alderen 2-18 år, var generelt lette til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Rapporterede alvorlige bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden sequelae (se også pkt. 4.4), appendicit, gastroenterit, depression, personlighedsforstyrrelse, sår på huden, øsofagit/gastrit, gruppe A streptokok septisk shock, type 1 diabetes mellitus samt infektion i bløddeler eller post-operative sår.

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion mens de fik LIFMIOR i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typen og frekvensen af bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af LIFMIOR til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var lette. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik LIFMIOR i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominalsmerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår) og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

I kliniske studier omkring juvenil idiopatisk artrit var der 4 indberetninger om makrofag-aktiverings-syndrom.

Post-marketing har der været rapporter om inflammatorisk tarmsygdom og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR, herunder meget få tilfælde, som kunne tyde på genopblussen af

symptomer ved genoptagelse af behandling (se pkt. 4.4).

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med pædiatrisk plaque psoriasis var de indberettede bivirkninger de samme som dem, man havde set i tidligere studier hos voksne med plaque psoriasis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid arthritis. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på 32 mg/m² efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m², indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid arthritis tog ved en fejltagelse 62 mg LIFMIOR subkutan to gange om ugen i tre uger uden at registrere uønskede virkninger. Der er ingen kendt modgift mod LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) hæmmere.
ATC-kode: L04AB01.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid arthritis. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovial og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisarthritis og i serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusive T-celler, til forhøjede TNF niveauer i psoriasis læsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet.

TNF og lymfotoksin er pro-inflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladereceptorer: 55-kilodalton (p55) og 75-kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer menes at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimere, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselige receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent kompetitiv inhibitor af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunoglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serumhalveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis og hudpatologien ved plaque psoriasis formidles af pro-inflammatoriske molekyler, som er bundet i et netværk, der kontrolleres af TNF. Etanercepts virkningsmekanisme menes at være dens kompetitive hæmning af TNF-bindingen til celleoverflade TNF-receptorer, hvilket forhindrer TNF-formidlede cellereaktioner ved at gøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også modulere biologiske reaktioner, som kontrolleres af yderligere *downstream*-molekyler (f.eks. cytokiner, adhesionsmolekyler eller proteinaser), som forårsages eller reguleres af TNF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra fire randomiserede, kontrollerede studier hos voksne med reumatoid artrit, et studie hos voksne med psoriasisartrit, et studie hos voksne med ankyloserende spondylitis, et studie hos voksne med nonradiografisk spondylartrit, fire studier hos voksne med plaque psoriasis, tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit og et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis.

Voksne patienter med reumatoid artrit

LIFMIORs effekt blev vurderet i en randomiseret, dobbelt-blind, placebokontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 patienter med aktiv reumatoid artrit, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Der blev givet doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo subkutant to gange om ugen i 6 måneder i træk. Resultaterne af dette kontrollerede forsøg blev angivet i procentvis forbedring af reumatoid artrit ved anvendelse af *American College of Rheumatology's* (ACR) kriterier for respons.

ACR 20 og 50 respons var højere hos patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder, end hos patienter behandlet med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: LIFMIOR 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ LIFMIOR *versus* placebo ved alle tidspunkter for både ACR 20 og ACR 50 respons).

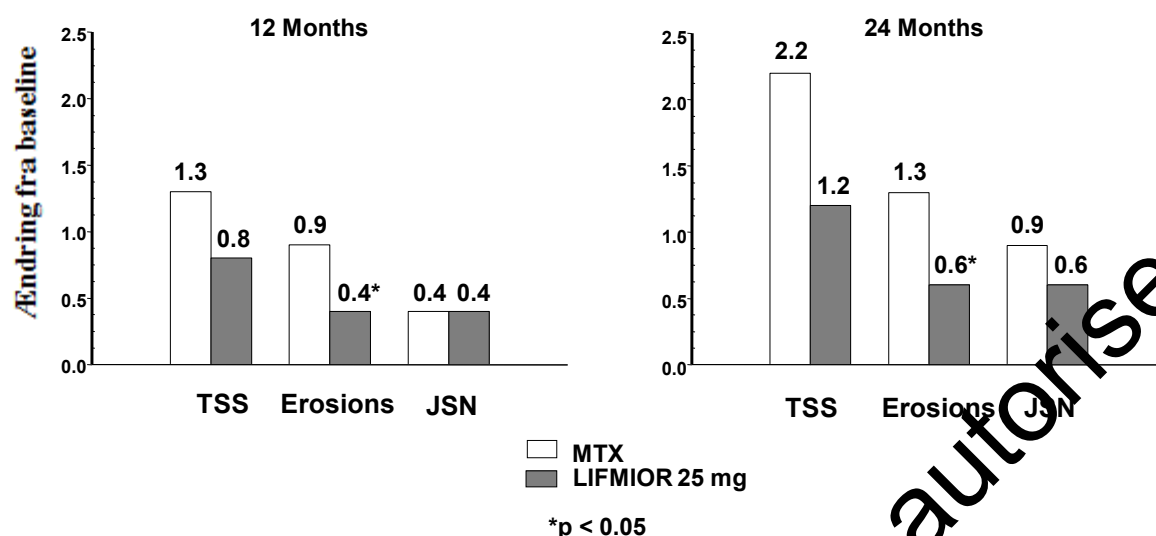
Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik LIFMIOR, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik LIFMIOR, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en doserespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. LIFMIOR var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid artrit, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev anvendt et spørgeskema om helbredstilstand (SHT), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthritis-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

Efter ophør med LIFMIOR vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentaget behandling med LIFMIOR efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik LIFMIOR uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier. Forsat, varigt respons er set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik LIFMIOR uden afbrydelse.

Effekten af LIFMIOR blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit (<3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg blev administreret subkutant to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsat uændret i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for LIFMIOR 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterede i i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

I dette forsøg blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i *Total Sharp Score* (TSS) og dets bestanddele, erosions score og score for forsnævring af ledspalter (JSN). Røntgenbilleder af hænder/håndled og fødder blev vurderet ved *baseline* og efter hhv. 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg LIFMIOR havde gennemgående mindre effekt på den strukturelle skade end dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bedre end methotrexat med hensyn til erosion score efter både 12 og 24 måneder. Forskellene i TSS og JSN mellem methotrexat og LIFMIOR 25 mg var ikke statistisk signifikant. Resultaterne er skitseret i figuren nedenfor.

RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF <3 ÅRS VARIGHED



I et andet aktivt kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid artrit behandlet med LIFMIOR alene (25 mg to gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om ugen, median dosis 20 mg) og en kombination af LIFMIOR og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 182 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (median 5 år), som havde en mindre end tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

Gruppen af patienter i behandling med LIFMIOR i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20, ACR 50, ACR 70 respons og forbedring af DAS og HAQ score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af enkeltterapi grupperne (resultater vises neden for). Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder.

RESULTER FOR KLINISK EFFEKT EFTER 12 MÅNEDER: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF 6 MÅNEDER TIL 20 ÅRS VARIGHED

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^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			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5

**RESULTER FOR KLINISK EFFEKT EFTER 12 MÅNEDER: SAMMENLIGNING
AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED
METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF 6 MÅNEDER
TIL 20 ÅRS VARIGHED**

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, blev betragtet som ikke-responderende.

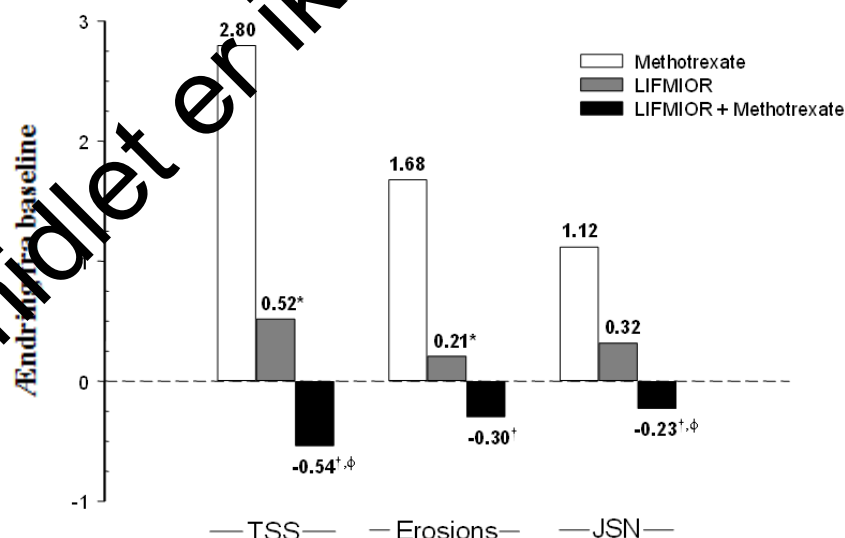
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: remission er defineret som DAS<1,6

Parvis sammenligning af p-værdier: † = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. methotrexat og φ = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. Etanercept

Radiografisk progression var signifikant mindre i LIFMIOR gruppen end i methotrexat gruppen ved 12 måneder, hvorimod kombinationen var signifikant bedre end begge monoterapier til at forsinke radiografisk progression (se nedenstående figur).

**RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT
vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED METHOTREXAT HOS PATIENTER MED
REUMATOID ARTRIT
AF 6 MÅNEDER TIL 20 ÅRS VARIGHED (12 MÅNEDERS RESULTER)**



Parvis sammenligning af p-værdier: * = p < 0,05 for sammenligning af LIFMIOR vs. methotrexat, † = p < 0,05 for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. methotrexat og φ = p < 0,05 for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. LIFMIOR

Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder. Tilsvarende blev også observeret signifikante fordele ved LIFMIOR monoterapi sammenlignet med methotrexat monoterapi efter 24 måneder.

I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 24 måneder højere i gruppen, som fik LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med grupperne som fik LIFMIOR alene og methotrexat alene (henholdsvis 62 %, 50 %, og 36 %; $p < 0,05$). Forskellen mellem LIFMIOR alene og methotrexat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blandt patienter, som gennemførte studiets 24 måneders behandling, var ikke-progressionsraterne henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhed og effekt af 50 mg LIFMIOR (to gange 25 mg subkutan injektion) indgivet en gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid artrit. I dette studie fik 53 patienter placebo, 214 patienter fik 50 mg LIFMIOR en gang om ugen, og 153 patienter fik 25 mg LIFMIOR to gange om ugen. Sikkerheds- og effektmålinger af de to LIFMIOR behandlingsformer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer ved reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferiority) mellem de to behandlingsformer. En enkelt 50 mg/ml injektion med etanercept viste at være bioekvivalent til to samtidige injektioner med 25 mg/ml.

Voksne patienter med psoriasisartrit

Effekten af LIFMIOR blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år gamle og havde aktiv psoriasis artrit (≥ 3 svulne led og ≥ 3 ømme led) i mindst en af følgende former: (1) distale interfalangeale led, (2) polyartikulær artrit (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ank. Patienterne havde også plaque psoriasis med et læsionsmål på ≥ 2 cm i diameter. Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID (86 %), DMARD (80 %) og kortikosteroider (24 %). Patienter, som var i gang med methotrexat-behandling (stabile ≥ 2 måneder) kunne fortsætte på en fast dosis på ≤ 25 mg/uge methotrexat. Doser på 25 mg LIFMIOR (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutan to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

Klinisk respons blev udtrykt i procent af patienter, som opnåede ACR 20, 50 eller 70 respons og procenter for forbedring i *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabel.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASISARTRIT I PLACEBOKONTROLLEREDE FORSØG

	% af patienter	
	Placebo	LIFMIOR ^a
Psoriasisartrit respons	n = 104	n = 101
ACR 20		
Måned 3	15	59 ^b
Måned 6	13	50 ^b
ACR 50		
Måned 3	4	38 ^b
Måned 6	4	37 ^b
ACR 70		
Måned 3	0	11 ^b
Måned 6	1	9 ^c
PsARC		
Måned 3	31	52 ^b
Måned 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR subkutant to gange om ugen

b: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo

c: p < 0,01, LIFMIOR vs. placebo

Blandt patienter med psoriasisartrit, som fik LIFMIOR, var det kliniske respons tydeligt på tidspunktet for første besøg (4 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. LIFMIOR var signifikant bedre end placebo på alle mål for sygdomsaktivitet (p < 0,001), og responset var det samme med og uden samtidig methotrexat-behandling. Livskvaliteten hos patienterne med psoriasis arthritis blev bedømt på hvert tidspunkt ved brug af HAQs invaliditetsindeks. Scoren på invaliditetsindekset blev signifikant forbedret på alle tidspunkter hos patienter med psoriasisartrit i behandling med LIFMIOR i sammenligning med placebo (p < 0,001).

I psoriasisartrit studiet blev de røntgenologiske forandringer bedømt. Der blev taget røntgenbilleder af hænder og håndled ved *baseline* og måned 6, 12 og 24. Den modificerede TSS ved 12 måneder vises i tabellen nedenfor. I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring ≤ 0,5) efter 12 måneder højere i gruppen, som fik LIFMIOR, sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % og 47 %, p ≤ 0,001). LIFMIORs effekt på den røntgenologiske progression blev fastholdt hos de patienter, som fortsatte med behandling i løbet af det andet år. Den forsinkede skade på perifere led blev observeret hos patienter med polyartikulær, symmetrisk artrit.

MIDDEL (SE) ÆNDRING FRA BASELINE I TOTAL SHARP SCORE PÅ ÅRSBASIS

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

Behandling med LIFMIOR resulterede i forbedret fysisk funktion i den dobbeltblinde studieperiode, og denne bedring blev fastholdt i den forlængede studie på op til 2 år.

Der er ikke tilstrækkeligt bevis for effekten af LIFMIOR hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende og arthritis mutilans psoriasis artropatier på grund af det lille antal patienter, der er undersøgt.

Der er ikke udført studier af patienter med psoriasisartrit, som blev behandlet med 50 mg en gang om ugen. Evidens for effekt af behandlingen med én ugentlig dosis hos denne patientgruppe er baseret på data fra studiet af patienter med ankyloserende spondylitis.

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

Effekten af LIFMIOR over for ankyloserende spondylitis blev bedømt i 3 randomiserede, dobbeltblinde studier, hvor indgivelse af 25 mg LIFMIOR to gange om ugen blev sammenlignet med placebo. Ialt 401 patienter blev inkluderet, af hvilke 203 blev behandlet med LIFMIOR. Den største af disse studier (n = 277) inkluderede patienter mellem 18 og 70 år, som havde aktiv ankyloserende spondylitis defineret som visuel analogskala (VAS) score på ≥ 30 for gennemsnitsvarighed og intensiteten af morgenstivhed, plus VAS score på ≥ 30 for mindst 2 af følgende 3 parametre: Patientens almene bedømmelse, gennemsnit af VAS værdier for natlig rygsmerte og total rygsmerte, gennemsnit af 10 spørgsmål om *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patienter i behandling med DMARD, NSAID eller kortikosteroider kunne fortsætte med disse på stabile doser. Patienter med total spinal ankylose blev ikke inkluderet i studiet. Doser på 25 mg LIFMIOR (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid arthritis) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder hos 138 patienter.

Det primære mål for effekt (ASAS 20) var en ≥ 20 % forbedring i mindst 3 af 4 af responskriterierne i *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) (patientens helhedsvurdering, rygsmerte, BASFI og inflammation) og ingen forringelse i det sidste af kriterierne. De samme responskriterier blev anvendt ved ASAS 50 og 70 med henholdsvis 50 % forbedring eller 70 % forbedring.

Sammenlignet med placebo resulterede behandling med LIFMIOR i signifikante forbedringer i ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 så tidligt som 2 uger efter påbegyndelse af behandling.

RESPONS FRA PATIENTER MED ANKYLOSERENDE SPONDYLITIS I ET PLACEBOKONTROLLERET STUDIE		
	Procent patienter	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
Ankyloserende spondylitis Respons		
ASAS 20		
2 uger	22	46 ^a
3 måneder	27	60 ^a
6 måneder	23	58 ^a
ASAS 50		
2 uger	7	24 ^a
3 måneder	13	45 ^a
6 måneder	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 uger	2	12 ^b
3 måneder	7	29 ^b
6 måneder	5	28 ^b
A: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
B: p=0,002, LIFMIOR vs. placebo		

Hos patienter med ankyloserende spondylitis, som fik LIFMIOR, var det kliniske respons synligt på tidspunktet for første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. Responset var det samme hos patienter med og uden samtidig behandling ved *baseline*.

Lignende resultater blev opnået i de 2 mindre studier af ankyloserende spondylitis.

I et fjerde studie blev sikkerhed og effekt af 50 mg LIFMIOR (to gange 25 mg subkutane injektioner) indgivet en gang om ugen *versus* 25 mg LIFMIOR indgivet to gange om ugen vurderet i et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 356 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis. Profilerne for sikkerhed og effekt for 50 mg en gang ugentligt og 25 mg to gange ugentligt var ens.

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Effekten af LIFMIOR hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret studie, der var dobbeltblindet i 12 uger. I studiet blev 215 voksne patienter (modificeret *intent-to-treat*-population) i alderen 18 til 49 år med aktiv nr-AxSpa, defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS, vurderet. Patienterne skulle desuden have utilstrækkeligt respons på eller være intolerante over for to eller flere NSAID. I den dobbeltblindede periode fik patienterne LIFMIOR 50 mg ugentligt eller placebo i 12 uger. De primære effektmål (ASAS 40) var en forbedring på 40 % i mindst tre af de fire ASAS-domæner, og ingen forværring i det resterende domæne. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben studieperiode, hvor alle patienter fik LIFMIOR 50 mg ugentligt i op til yderligere 92 uger. Sakroliakaalddet (SI-leddet) og rygsøjlen blev MR-scannet for at vurdere inflammation ved *baseline* og i uge 12 og 104.

I sammenligning med placebo gav behandlingen med LIFMIOR en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebokontrolleret nr-AxSpa-studie: Procentdel af patienter, der opnåede endepunkterne

Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12	Placebo N=106 til 109*	LIFMIOR N=103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=*Assessment in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a: $p < 0,001$; b: $p < 0,01$ og c: $p < 0,05$ mellem henholdsvis LIFMIOR og placebo

I uge 12 var der en statistisk signifikant forbedring i SPARCC-scoren (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) for SI-leddet målt ved hjælp af MR hos patienter, der fik LIFMIOR. Den korregerede gennemsnitlige ændring fra baseline var 3,8 for patienter i LIFMIOR-armen ($n=95$) i forhold til 0,8 for patienter i placebo-armen ($n=105$) ($p < 0,001$). I uge 104 var den gennemsnitlige ændring fra baseline i SPARCC-scoren målt ved hjælp af MR hos alle patienter, der fik LIFMIOR 4,64 for SI-leddet ($n=153$) og 1,40 for rygsøjlen ($n=154$).

LIFMIOR viste en statistisk signifikant større forbedring fra baseline til uge 12 sammenlignet med placebo i de fleste helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion, herunder BASFI-funktionsindekset (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) og EuroQol 5D-spørgeskemaerne *Overall Health State Score* og *SF-36 Physical Component Score*.

Det kliniske respons hos nr-AxSpa-patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, var tydeligt ved det første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 2 års behandling. Forbedringer i helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion blev også opretholdt gennem 2 års behandling. Data for de 2 år afslørede ingen nye sikkerhedsresultater. I uge 104 var der 8 patienter, som havde forværring til en bilateral score grad 2 ved røntgen af rygsøjlen jf. den modificerede New York Radiological Grade, hvilket tyder på axial spondylartropati.

Voksne patienter med plaque psoriasis

Patienter, som LIFMIOR anbefales til er defineret i pkt. 4.1. Patienter, som "ikke responderer" er defineret ved utilstrækkeligt respons (PASI < 50 eller PGA mindre end god) eller forværring af sygdommen under behandling med mindst én af de tre systemiske behandlinger i tilstrækkelige doser og af tilstrækkelig varighed for at opnå respons.

Effekten af LIFMIOR *versus* andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er endnu ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med LIFMIOR overfor andre systemiske behandlinger. Sikkerheden og effekter af LIFMIOR er i stedet for blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier. Det primære slutmål for effekt var i alle fire studier antallet af patienter i hver gruppe, som opnåede PASI 75 (dvs mindst 75 % forbedring i Psoriasis Arealet og på Severity Index scoren i forhold til baseline) efter 12 ugers behandling.

Studie 1, som er et fase 2 studie med patienter med aktiv, men klinisk stabil plaque psoriasis omfattende ≥ 10 % af kroppens overflade areal. Patienterne var ≥ 18 år. 112 patienter blev randomiseret til at få 25 mg LIFMIOR (n = 57) eller placebo (n = 55) to gange om ugen i 24 uger.

Studie 2 evalueredes 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasis areal og sværheds indeks (PASI) på 10 ved screeningen. LIFMIOR blev givet i doser på 25 mg en gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre LIFMIOR doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet LIFMIOR (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evalueredes 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis LIFMIOR på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter i åbent studie 25 mg LIFMIOR to gange om ugen i yderligere 24 uger.

Studie 4 evaluerede 142 patienter og havde samme inklusionskriterier som studie 2 og 3. I dette studie fik patienterne en dosis LIFMIOR på 50 mg eller placebo én gang om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienterne *open label* LIFMIOR 50 mg én gang om ugen i yderligere 12 uger.

I studie 1 var der efter 12 uger et signifikant større antal patienter med PASI 75-respons i den LIFMIOR behandlede gruppe (30 %) sammenlignet med den placebo behandlede gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den LIFMIOR behandlede gruppe opnået PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIE 2, 3 OG 4

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

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

a. Der blev ikke foretaget nogen statistisk sammenligning med placebo ved uge 24 i studie 2 og 4, fordi den oprindelige placebo-gruppe begyndte at få LIFMIOR 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Klar eller næsten klar defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Hos patienter med plaque psoriasis, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ved første besøg (2 uger) signifikant respons sammenlignet med placebo. Dette blev opretholdt gennem 24 ugers behandling.

I studie 2 var der også en periode uden behandling, hvor patienter, som efter 24 uger havde opnået en forbedring på mindst 50 % på PASI, fik stoppet behandlingen. Patienterne blev observeret uden behandling for at se forekomsten af *rebound* (PASI ≥ 150 % i forhold til *baseline*) og se tiden til *relapse* (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem *baseline* og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdoms *relapse* på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound* opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på LIFMIOR-behandlingen, havde gavn af en genoptagelse af LIFMIOR-behandling.

I studie 3 opretholdt hovedparten af de patienter (77 %), som initialt blev randomiseret til 50 mg to gange om uge, og som fik nedsat deres LIFMIOR dosis til 25 mg to gange om ugen efter 12 uger, deres PASI 75-respons til uge 36. For patienter som fik 25 mg to gange om ugen igennem hele studiet, fortsatte PASI 75-responsen med at forbedres mellem uge 12 og 36.

I studie 4 havde gruppen, som blev behandlet med LIFMIOR, en højere andel af patienter med PASI 75 i uge 12 (38 %) sammenlignet med gruppen, som fik placebo (2 %) (p<0,0001). For de patienter, som fik 50 mg én gang om ugen i hele studiet, fortsatte effekt-responsen med at forbedres, så 71 % opnåede PASI 75 i uge 24.

I åbne langtidsstudier (op til 34 måneder), hvor LIFMIOR blev givet uden afbrydelser, blev det kliniske respons opretholdt, og sikkerheden var den samme som i korttidsstudier.

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdoms karakteristika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuert). Valget af

intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod LIFMIOR

Antistoffer mod etanercept er blevet konstateret i sera hos nogle patienter i behandling med etanercept. Disse antistoffer har alle været ikke-neutraliserende og generelt forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed), stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

LIFMIORs sikkerhed og virkning blev vurderet i et to-delt studie med 69 børn med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk artrit (polyartrit, pauciartrit, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4-17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant over for methotrexat. Patienterne fik fortsat en stabil dosis af et enkelt nonsteroidt anti-inflammatorisk præparat og/eller prednison (<0,2 mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimalt 25 mg per dosis) LIFMIOR subkutant to gange om ugen. I anden del blev patienter med klinisk respons på dag 9 randomiseret til at fortsætte med LIFMIOR eller få placebo i fire måneder for at evaluere, om sygdommen blussede op. Responset blev målt ved brug af ACR Pedi 30, defineret som ≥ 30 % forbedring af mindst tre af seks og ≥ 30 % forværring af højst en af seks JRA-kernekræterier, inkl. tælling af aktive led, bevægelsesindskrænkning, lægens og patientens/forældrenes overordnede bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationshastighed (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA-kernekræterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekræterier, og mindst to aktive led.

I første del af studiet viste 51 af 69 (74 %) af patienterne klinisk respons og deltog i anden del. I anden del fik 6 af 26 (23 %) patienter, som fortsatte med LIFMIOR, sygdomsopblussen sammenlignet med 20 af 26 (77 %) patienter, som fik placebo ($p=0,007$). Fra anden dels begyndelse var mediantiden til sygdomsopblussen ≥ 116 dage for patienter, som fik LIFMIOR, og 28 dage for patienter, som fik placebo. Af de patienter, som viste klinisk respons efter 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af de patienter, som fortsatte med LIFMIOR, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, udvidet sikkerhedsstudie fortsatte 58 pædiatriske patienter fra ovenstående studie (i alderen fra 4 år ved studiestart) med at få LIFMIOR i op til 10 år. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger eller alvorlige infektioner steg ikke ved langvarig behandling.

Langtidssikkerhedsdata for LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR plus methotrexat ($n=294$) eller methotrexat som monoterapi ($n=197$) blev vurderet i op til 3 år i et register med 594 børn i alderen 2-18 år med juvenil idiopatisk artrit; heraf var 39 i alderen 2-3 år. Generelt blev der hyppigere indberettet infektioner hos patienter, som blev behandlet med etanercept, i forhold til methotrexat alene (3,8 % *versus* 2 %), og de infektioner, der var forbundet med brug af etanercept, var alvorligere.

I et andet åbent, enkelt-arm studie med 60 patienter med udvidet oligoartrit (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38 patienter med enthesitis-relateret arthritis (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisarthritis (i alderen 12-17 år) blev behandlet med 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægens samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Der er ikke udført studier med patienter med juvenil idiopatisk arthritis til evaluering af fortsat LIFMIOR-behandling til patienter, som ikke responderede inden for 3 måneder efter påbegyndelse af LIFMIOR-behandling. Desuden er der ikke gennemført studier til vurdering af virkningen af seponering af LIFMIOR eller reduktion af den anbefalede dosis ved langvarig behandling af patienter med JIA.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Effekten af LIFMIOR blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 211 pædiatriske patienter i alderen 4 til 17 år med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved en sPGA score ≥ 3 , omfattende ≥ 10 af BSA og PASI ≥ 12). Egnede patienter havde tidligere fået lysbehandling eller systemisk behandling, eller de havde haft utilstrækkelig effekt af topisk behandling.

Patienterne fik 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) eller placebo en gang om ugen i 12 uger. Efter 12 uger havde flere patienter, der var randomiseret til LIFMIOR, positiv effekt/respons (f.eks. PASI 75) end patienter, der var randomiseret til placebo.

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	LIFMIOR 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ sammenlignet med placebo

Efter den 12 uger lange dobbeltblinde behandlingsperiode fik alle patienter 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) en gang om ugen i yderligere 24 uger. Det observerede respons i den åbne studieperiode var det samme som det, der blev observeret i den dobbeltblindede periode.

I løbet af et randomiseret aftrappingsperiode fik signifikant flere patienter, som var gen-randomiseret til placebo, sygdomstilbagefald (tab af PASI 75-respons) sammenlignet med patienter, som var gen-randomiseret til LIFMIOR. Med fortsat behandling blev responset fastholdt i op til 48 uger.

Langtidsikkerhed og -virkning af LIFMIOR 0,8 mg/kg (op til 50 mg) én gang ugentligt blev vurderet i et *open-label* forlængelsesstudie med 181 pædiatriske patienter med plaque psoriasis i op til 2 år ud over det 48-ugers studie, der er nævnt herover. Erfaringerne fra langtidsstudiet med LIFMIOR var generelt sammenlignelige med det oprindelige 48-ugers studie og gav ingen nye sikkerhedsresultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept-serumværdier blev bestemt med en ELISA-enzymimmunanalyse, som kan opdage ELISA-reaktive omdannelsesprodukter så vel som moderforbindelsen.

Absorption

Etanercept absorberes langsomt fra det sted, hvor den subkutane injektion foretages, og når op på den maksimale koncentration ca. 48 timer efter en enkelt dosis. Den absolutte biotilgængelighed er 76 %. Med to ugentlige doser forventes det, at *steady-state* koncentrationerne er ca. to gange så høje som dem, der observeres efter enkelte doser. Efter en enkelt subkutan dosis med 25 mg etanercept, var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration, som blev observeret hos sunde frivillige, $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6$ µg•t/ml.

Middelserumkoncentrationsprofilerne ved *steady-state* hos behandlede patienter med reumatoid arthritis var henholdsvis C_{max} på 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} på 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l og partiel AUC på 297 mg•t/l vs. 316 mg•t/l for LIFMIOR 50 mg en gang om ugen (n=21) vs. LIFMIOR 25 mg to gange om ugen (n=16). I et åbent, enkelt-dosis, dobbeltbehandling, *cross-over* studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg LIFMIOR en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Distribution

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale distributionsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens distributionsvolumen ved *steady-state* er 10,4 l.

Elimination

Etanercept udskilles langsomt fra kroppen. Dets halveringstid er lang, ca. 70 timer. *Clearance* er ca. 0,066 l/t hos patienter med reumatoid arthritis, hvilket er noget lavere end værdien på 0,11 l/t, som blev observeret hos sunde frivillige. Herudover er LIFMIORs farmakokinetik den samme for patienter med reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis og plaque psoriasis.

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

Dosisproportionalitet er ikke blevet evalueret formelt, men der er tilsyneladende ingen mætning af *clearance* hen over dosisområdet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der udskilles radioaktivitet i urinen efter indgivelse af radioaktivt mærket etanercept til patienter og frivillige, blev der ikke observeret øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut nyresvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke set øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut leversvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat leverfunktion.

Allder

Indflydelse af fremskreden alder blev undersøgt i den farmakokinetiske populationsanalyse af etanercept-serumkoncentrationer. *Clearance*- og volumenvurderinger hos patienter mellem 65 og 87 år svarede til vurderinger hos patienter, som var under 65 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthritis

I et forsøg med etanercept til patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, fik 69 patienter (i alderen 4 til 17 år) 0,4 mg/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid arthritis. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat *clearance* (øget *clearance* hvis vægten var normaliseret) sammenlignet med ældre børn (12

år gamle) og voksne. Dosissimulering antyder, at mens ældre børn (10-17 år gamle) vil have serumniveauer tæt på dem, der ses hos voksne, vil yngre børn have væsentligt lavere niveauer.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Patienter med pædiatrisk plaque psoriasis (i alderen 4 til 17 år) fik indgivet 0,8 mg/kg (op til en maksimumdosis på 50 mg) etanercept en gang om ugen i op til 48 uger. De gennemsnitlige *steady-state trough*-koncentrationer varierede fra 1,6 til 2,1 mcg/ml ved uge 12, 24 og 48. Disse middelkoncentrationer hos patienter med pædiatrisk plaque psoriasis var de samme som de koncentrationer, der blev observeret hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to gange om ugen, op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen). Disse middelkoncentrationer var de samme som dem, der blev observeret hos voksne patienter med plaque psoriasis behandlet med 25 mg etanercept to gange om ugen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de toksikologiske studier med LIFMIOR var der ingen tydelig dosisbegrænsning eller målorgantoksicitet. LIFMIOR blev anset for at være non-genotoksisk på grundlag af en serie *in vitro*- og *in vivo*-studier. Carcinogenitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med LIFMIOR på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gnåvere.

LIFMIOR forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. LIFMIOR fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus abe efter subkutan indgivelse to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Natriumchlorid
L-Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke er foretaget forligelighedsstudier, må dette medicinske produkt ikke blandes med andre medicinske produkter.

6.3 Opbevaringstid

36 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke fryses.

LIFMIOR kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningstørrelser

Fyldt pen (MYCLIC) indeholdende en fyldte sprøjte med LIFMIOR. Sprøjten i pennen er lavet af klar type I glas med rustfri stålkanyle (27 gauge), gumminålehætte og plastikstempel. Nålehætten på den fyldte pen indeholder tør naturgummi (et derivat af latex). Se pkt. 4.4.

Æskerne indeholder 2, 4 eller 12 fyldte penne med LIFMIOR med 2, 4 eller 12 alkoholservietter. Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Før injektion bør LIFMIOR engangs fyldte penne opnå stuetemperatur (ca. 15-30 minutter). Nålehætten skal ikke fjernes, imens den fyldte pen opnår stuetemperatur. Se gennem inspektionsvinduet at opløsningen er klar til svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og muligvis indeholder små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om indgivelse findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brug af MYCLIC fyldt pen til at injicere LIFMIOR".

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADelsen

Dato for første tilladelse: 13. februar 2017
Dato for sidste fornyelse: {DD month YYYY}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LIFMIOR 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 10 mg etanercept. Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 10 mg/ml etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktorreceptor p75 Fc-fusionsprotein, som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i et mammalt ekspressionssystem fra kinesiske hamstres ovarier (CHO). Etanercept er en dimer af et chimerisk protein, som gensplejjes ved sammensmeltring af det ekstracellulære, ligandbindende domæne af human tumornekrosefaktorreceptor 2 (TNFR2/p75) til Fc-domænet af human IgG1. Denne Fc-komponent indeholder hængslet, CH₂- og CH₃-regioner, men ikke CH₁-området for IgG1. Etanercept indeholder 934 aminosyrer og har en tilsvarende molekylvægt på ca. 150 kilodalton. Etanercepts specifikke aktivitet er $1,7 \times 10^6$ enheder/mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).

Pulveret er hvidt. Solvensen er en klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling af polyartrit (anafaktor-positiv eller -negativ) eller udvidet oligoartrit hos børn og unge i alderen fra 2 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for methotrexat.

Behandling af psoriasisartrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for methotrexat.

Behandling af enthesitis-relateret artrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for konventionel behandling.

LIFMIOR er ikke undersøgt hos børn under 2 år.

Pædiatrisk plaque psoriasis

Behandling af kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede med eller intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med LIFMIOR bør iværksættes og overvåges af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af juvenil idiopatisk artrit eller pædiatrisk plaque psoriasis. Patienter i behandling med LIFMIOR bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

Dosering

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion:
Der kræves ingen dosisjustering.

Pædiatrisk population

Præparatstørrelsen med 10 mg er til pædiatriske patienter, der har fået ordineret en dosis på 10 mg eller mindre. Hvert 10 mg hætteglas LIFMIOR bør kun anvendes én gang til en enkelt patient og resterende indhold i hætteglasset bør bortkastes.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Den anbefalede dosis er 0,4 mg/kg (op til maksimalt 25 mg per dosis) indgivet to gange ugentligt som subkutan injektion med et interval på 3-4 dage mellem doserne, eller 0,8 mg/kg (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen. Seponering bør overvejes hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 4 måneder.

Der er ikke gennemført formelle kliniske forsøg hos børn i alderen 2-3 år. Begrænsede sikkerhedsdata fra et patientregister tyder dog på, at sikkerhedsprofilen hos børn i alderen 2-3 år svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne og børn på 4 år og derover ved doser på 0,8 mg/kg s.c. ugentligt (se pkt. 5.1).

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 2 år med juvenil idiopatisk artrit ikke relevant.

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen i op til 24 uger. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 12 uger.

Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med LIFMIOR er indiceret. Dosis bør være 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Generelt er anvendelse af LIFMIOR til børn under 6 år med plaque psoriasis ikke relevant.

Indgivelsesmåde

LIFMIOR indgives ved subkutan injektion. LIFMIOR pulver til injektionsvæske skal rekonstitueres i 1 ml solvens i den brug (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om tilberedelse og indgivelse af rekonstitueret LIFMIOR findes i indlægssedlen, pkt. 7, "Vejledning til tilberedelse og indgivelse af LIFMIOR".

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med LIFMIOR bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inkl. kroniske eller lokaliserede infektioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer skal registreres (eller angives) klart og tydeligt i patientjournalen. Dette vil forbedre sporbarheden af de biologiske lægemidler.

Infektioner

Patienterne bør undersøges for infektioner før, under og efter behandling med LIFMIOR, under hensyntagen til at middeleliminationshalveringstiden for etanercept er ca. 70 timer (spændende fra 7 til 300 timer).

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af LIFMIOR (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampe- og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med LIFMIOR, bør overvåges nøje. Indgivelse af LIFMIOR skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af LIFMIOR til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

Der er indberettet tilfælde af aktiv tuberkulose, herunder milær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal position, hos patienter i behandling med LIFMIOR.

Før behandling med LIFMIOR påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Dette studie bør omfatte en detaljeret anamnese om tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nuværende behandling med immunsuppressiva. Der bør udføres hensigtsmæssige screeningsstudier, f.eks. Mantoux' intrakutane tuberkulinreaktion og røntgen af thorax, på alle patienter (nationale anbefalinger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier noteres i patientens 'Patientkort'. Receptudstedernes opmærksomhed henledes på risikoen for falsk negative resultater af Mantoux-testen, specielt hos patienter som er alvorligt syge eller immunforsvarskompromiterede.

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med LIFMIOR ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med anti-tuberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med LIFMIOR påbegyndes. I denne situation bør risk-benefit-forholdet ved behandlingen med LIFMIOR overvejes meget nøje.

Alle patienter skal informeres om at søge lægelig rådgivning, hvis der viser sig tegn/symptomer, som kan indtyde på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vægtøgning/vægttab, let feber) under eller efter behandling med LIFMIOR.

Hepatitis B-reaktivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med LIFMIOR. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis LIFMIOR gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke

tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med LIFMIOR og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med LIFMIOR. LIFMIOR skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hepatitis C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administration af LIFMIOR og anakinra er blevet forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni sammenlignet med LIFMIOR alene. Denne kombination har ikke vist øget klinisk værdi. Derfor anbefales denne kombinerede brug af LIFMIOR og anakinra ikke (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.5).

Allergiske reaktioner

Der er hyppigt rapporteret om allergiske reaktioner associeret med indgivelse af LIFMIOR. Allergiske reaktioner har indbefattet angio-ødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med LIFMIOR ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Svækkelse af immunforsvaret

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder LIFMIOR, kan påvirke patientens modstanddygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF formidler betændelse og modulerer celleimmunrespons. I et studie med 49 voksne patienter med reumatoid arthritis, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ingen tegn på nedsættelse af tardiv overfølsomhed, nedsættelse af immunoglobulin-niveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

To patienter med juvenil, idiopatisk arthritis udviklede varicellainfektion og tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden følgetilstande. Patienter, som er signifikant udsat for varicellavirus, bør midlertidigt stoppe behandlingen med LIFMIOR, og profylaktisk behandling med varicella zoster immunoglobulin bør overvejes.

Sikkerhed og effekt ved brug af LIFMIOR til patienter med immunosuppression er ikke blevet vurderet.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

Der er efter markedsføringen modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og lungecancer og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af lymfom blandt patienter, der fik en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebopatienter var kortere end for patienter, der fik TNF-antagonistbehandling. Efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret leukæmitilfælde hos patienter, der har fået behandling med TNF-antagonister. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfom og leukæmi hos patienter med reumatoid arthritis med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

På baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre hæmatopoietiske eller solide maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes. Det bør udvises forsigtighed, hvis behandling med en TNF-antagonist overvejes hos patienter med

malign sygdom i anamnesen, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler maligne tilstande.

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling $\leq$ 18 år), herunder LIFMIOR. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og yngre voksne behandlet med TNF-antagonister.

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder LIFMIOR. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med LIFMIOR. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med LIFMIOR, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med LIFMIOR. Der er ingen data til rådighed om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får LIFMIOR. I et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, randomiseret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med LIFMIOR i stand til at rejse et effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok-polysakkarid-vaccine, men aggregattitrene var moderat lavere, og få patienter havde dobbelt stigning i titrene i sammenligning med patienter, som ikke fik LIFMIOR. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Dannelse af autoantistof

Behandling med LIFMIOR kan resultere i dannelse af autoimmunantistoffer (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med LIFMIOR. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med LIFMIOR, som tidligere har haft blod dyskrasi. Alle patienter og forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på blod dyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning, bleghed), mens de er i behandling med LIFMIOR, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis blod dyskrasi bekræftes, skal LIFMIOR-behandling ophøre.

Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med LIFMIOR (se pkt 4.8); Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke har været foretaget nogle kliniske studier for at evaluere LIFMIOR-behandling af patienter med multipel sclerose, har kliniske studier af andre TNF antagonist hos patienter med multipel sclerose vist forøgelse i sygdomsaktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, incl. neurologisk vurdering, anbefales, når LIFMIOR udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

I en kontrolleret klinisk afprøvning af to års varighed med voksne patienter med reumatoid artrit resulterede kombinationen LIFMIOR og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund, og sikkerhedsprofilen for LIFMIOR givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler,

der er rapporteret fra studier af LIFMIOR og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved LIFMIOR-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) er ikke fastslået.

Brugen af LIFMIOR i kombination med andre systemiske behandlinger eller lysbehandling til behandling af psoriasis er ikke undersøgt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er dosisjustering til patienter med renal eller hepatisk svækkelse ikke nødvendig; klinisk erfaring med disse patienter er begrænset.

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af LIFMIOR i patienter med hjerteinsufficiens (CHF). Der har været postmarketingrapporter om forværring af CHF, med og uden identificerbare fremkaldende faktorer hos patienter der tager LIFMIOR. Der har også været sjældne (< 0,1 %) rapporter om opstået CHF, herunder CHF hos patienter uden kendt forudsisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske forsøg, der evaluerede brugen af LIFMIOR i behandlingen af CHF, blev afsluttet før tiden på grund af manglende effektivitet. Selvom de ikke er endelige, antyder data fra ét af disse forsøg en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var anvist til LIFMIOR-behandling.

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 48 indlagte patienter behandlet med LIFMIOR eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis var LIFMIOR ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med LIFMIOR var signifikant højere efter 6 måneder. LIFMIOR bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med LIFMIOR af patienter, som også har modtaget til svær alkoholisk hepatitis.

Wegeners granulomatose

Et placebo-kontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med LIFMIOR sammen med standardbehandling (incl. cyclofosamid eller methotrexate, og glucokortikoider) i gennemsnitligt 25 måneder, viste ikke at LIFMIOR var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Hyppigheden af ikke-kutane maligniteter af forskellig type var signifikant højere hos patienter behandlet med LIFMIOR end i kontrolgruppen. LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med LIFMIOR er påbegyndt hos patienter, der får medicin mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af den anti-diabetiske medicin hos nogle af disse patienter.

Særlige populationer

Ældre

I fase 3-forsøgene med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år, som fik LIFMIOR, sammenlignet med yngre patienter. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, specielt med henblik på forekomst af infektioner.

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter om muligt bringes à jour med al immunisering i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering, før behandling med LIFMIOR påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

Inflammatorisk tarmsygdom (IBD) og uveitis hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA)
Der har været rapporter om IBD og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

For voksne patienter i behandling med LIFMIOR og anakinra blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter behandlet med enten LIFMIOR eller anakinra alene (historiske data).

I et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie blandt voksne patienter, der basalt blev behandlet med methotrexat, blev patienterne behandlet med LIFMIOR og anakinra desuden observeret at have en større hyppighed af alvorlige infektioner (7 %) og neutropeni end patienterne behandlet med LIFMIOR (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinationen af LIFMIOR og anakinra har ikke vist øgede kliniske fordele og anbefales derfor ikke.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og LIFMIOR i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I et klinisk studie med voksne patienter i behandling med sulfasalazin, hvortil LIFMIOR blev tilføjet, havde patienterne i kombinationsgruppen et statistisk signifikant fald i middelværdierne for hvide blodlegemer sammenlignet med grupperne, der blev behandlet med enten LIFMIOR eller sulfasalazin. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske forsøg, hvor LIFMIOR blev indgivet sammen med glukocorticoider, salicylater (undtagen sulfasalazin), non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), smertestillende midler eller methotrexat. Se pkt. 4.4 om råd om vaccination.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydende, farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel-interaktioner i studier med methotrexat, digoxin og warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker kontraception under behandlingen med LIFMIOR og 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udtyknings toksicitetsstudier på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på skader på fostre eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n=370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret oddsratio 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Typen af de alvorlige medfødte misdannelser svarede til dem, der hyppigst blev rapporteret i den almene befolkning, og der blev ikke fundet et bestemt mønster i abnormiteterne. Studiet påviste ikke en øget hyppighed af spontan abort, dødsfødsel, for tidlig fødsel eller mindre misdannelser. Et andet observationelt registerstudie omfattende flere lande sammenlignede risikoen for negative graviditetsudfald hos kvinder, der blev eksponeret for etanercept i de første 90 dage af graviditeten (n=425) sammenlignet med dem, der blev eksponeret for ikke-biologiske lægemidler (n=3497), og her blev der ikke observeret en øget risiko for alvorlige misdannelser (odds ratio [OR]= 1,22, 95 % CI: 0,79-1,90; justeret OR = 0,96, 95 % CI: 0,58-1,60 efter

justering efter land, maternal sygdom, paritet, maternal alder og rygning tidligt i graviditeten). Studiet viste heller ingen øget risiko for mindre alvorlige misdannelser, for tidlig fødsel, dødfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Etanercept passerer placenta og er påvist i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med LIFMIOR under graviditeten. Den kliniske effekt af dette er ikke kendt, men spædbørnene kan have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn inden for 16 uger efter moderens sidste LIFMIOR-dosis anbefales generelt ikke.

Amning

Etanercept udskilles i human mælk efter subkutan administration. Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Da immunglobulin, lige som mange andre lægemidler kan udskilles i human mælk skal der tages en beslutning om, hvorvidt amning skal ophøre, eller brugen af LIFMIOR skal ophøre under amning, idet fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen af kvinden tages i betragtning.

Fertilitet

Der foreligger ikke prækliniske data angående peri- og postnatal etanercept-toksicitet, eller hvad angår etanercepts virkning på fertilitet og generel reproduktionsevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Pædiatrisk population:

Uønskede virkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthrit

Generelt var bivirkningerne hos de pædiatriske patienter af samme hyppighed og type som dem, man så hos voksne patienter (se nedenfor, Uønskede virkninger hos voksne). Forskellene i forhold til de voksne og andre specielle faktorer omtales i følgende afsnit.

Typen af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil, idiopatisk arthrit i alderen 2 til 18 år, var generelt milde til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt under eftervirkninger (se også pkt. 4.4), appendicit, gastroenteritis, depersonal/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, oesofagitis/gastritis, gruppe A streptokok sepsis, chok, type 1 diabetes mellitus, samt infektion af bløddeler eller post-operative sår.

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk arthrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik LIFMIOR i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typerne og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk arthrit var de samme som dem, man så i studier af LIFMIOR til voksne patienter med reumatoid arthrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk arthrit, som fik LIFMIOR i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid arthrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

I kliniske studier omkring juvenil idiopatisk arthrit var der 4 indberetninger om makrofag-aktiverings-syndrom.

Post-marketing har der været rapporter om inflammatorisk tarmsygdom og uveitis hos JIA-patienter, som behandles med LIFMIOR, herunder meget få tilfælde, som kunne tyde på genopblussen af symptomer ved genoptagelse af behandling (se pkt. 4.4).

Uønskede virkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med pædiatrisk plaque psoriasis var de indberettede bivirkninger de samme som dem, man havde set i tidligere studier hos voksne med plaque psoriasis.

Voksenpopulation

Uønskede virkninger hos voksne

De mest almindelige rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (som smerte, hævelse, kløe, rødme og blødning på indstiksstedet), infektioner (som infektioner i de øvre luftveje, bronkitis, blæreinfektioner og hudinfektioner), allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber.

Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger for LIFMIOR: TNF-antagonister som LIFMIOR påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner og cancer. Alvorlige infektioner påvirker færre end 1 ud af 100 patienter, der behandles med LIFMIOR. Rapporterne har omfattet fatale og livstruende infektioner og sepsis. Der er også rapporteret om forskellige maligniteter i forbindelse med brugen af LIFMIOR, herunder cancer i bryst, lunger, hud og lymfekirtler (lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse inkluderer sjældne rapporter om pancytopeni og meget sjældne rapporter om aplastisk anæmi. Centrale og perifere demyeliniserende hændelser er blevet set forholdsvis sjældent og meget sjældent i forbindelse med brug af LIFMIOR. Der har været sjældne rapporter om lupus, lupus-relaterede sygdomme og vaskulitis.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg på voksne og på postmarketing erfaring.

Indenfor organsystemklassifikationerne er bivirkningerne opført under overskrifter om hyppighed (antal patienter der forventes at komme ud for reaktionen). De følgende kategorier benyttes: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronkitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt.	Malignt melanom (se pkt.		Merkelcellekar cinom (se pkt.

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			4.4)	4.4), lymfom, leukæmi		4.4)
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histio-cytsk hæmatoplagie (makrofagaktiv syndrom)
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafyl aktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet				CNS- demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniseren- de hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniseren- de polyneuropati, demyeliniseren- de polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerterinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerterinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lunget sygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Reaktioner på injektionsste det (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

† Se ovenstående afsnit om ”Uønskede virkninger hos reumatiske patienter med juvenil idiopatisk arthrit.”

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid arthrit, som i kliniske forsøg blev behandlet med LIFMIOR i op til ca. 6 år, inklusiv 231 patienter behandlet med LIFMIOR i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om ialt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis behandlet med LIFMIOR. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med LIFMIOR. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med LIFMIOR blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanoma hudkræft.

Der blev rapporteret om ialt 18 tilfælde af lymfom hos 7.416 patienter behandlet med LIFMIOR i kliniske studier omfattende reumatoid arthrit, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis og psoriasis.

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungecarcinom og lymfom), er blevet modtaget i postmarketingperioden (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med LIFMIOR (36 % versus 9 %). Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos

LIFMIORbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosterioder eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

I kontrollerede studier med patienter med plaque psoriasis fik ca. 13,6 % af patienterne behandlet med LIFMIOR reaktioner på injektionsstedet i løbet af de første 12 ugers behandling sammenlignet med 3,4 % af patienterne behandlet med placebo.

Alvorlige infektioner

I placebokontrollerede forsøg blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af alvorlige infektioner (dødelige, livstruende, eller som kræver hospitalsindlæggelse eller intravenøs antibiotikabehandling). Alvorlige infektioner forekom hos 6,3 % af patienterne med reumatoid arthritis, som blev behandlet med LIFMIOR i op til 48 måneder. Disse infektioner omfattede f.eks. absces (forskellige steder), bakteræmi, bronkitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarré, diverticulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk arthritis, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vasculitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede forsøg, hvor patienterne blev behandlet med enten LIFMIOR alene, methotrexat alene eller LIFMIOR i kombination med methotrexat, var antallet af alvorlige infektioner det samme i behandlingsgrupperne. Det kan dog ikke udelukkes, at kombinationen LIFMIOR og methotrexat kan være forbundet med en stigning i infektionsraten.

Der var ingen forskel i infektionsraten blandt patienter behandlet med LIFMIOR og patienter, som fik placebo mod plaque psoriasis, i placebokontrollerede studier af op til 24 ugers varighed. Blandt de alvorlige infektioner, som patienter i behandling med LIFMIOR kunne blive ramt af, var cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, kolecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokok-fasciitis, myositis, septisk chok, diverticulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasis arthritis indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af LIFMIOR. Rapporteret patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med LIFMIOR hos patienter, som har tilgrundsiggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjertestop, patienthistorie med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). LIFMIORbehandling kan forøge dødeligheden hos patienter med etableret sepsis.

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med LIFMIOR, herunder invasive svampeinfektioner såvel parasitinfection (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster), bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viser, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med LIFMIOR. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*). Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var patienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ($\geq 1:40$), højere hos patienter, som modtog behandling med LIFMIOR (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmun-

bestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med LIFMIOR sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med LIFMIOR, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Ingen patienter udviklede kliniske tegn, som tydede på et lupus-lignende syndrom eller andre nye autoimmunsygdomme. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med LIFMIOR vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

I postmarketeringserfaring har der været rapporter om patienter, herunder rheumafaktor positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med udslæt som er kompatibel med subaktiv kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

Der har været postmarketeringsrapporter om pancytopeni og aplastisk anæmi, hvoraf visse havde dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,06 % (hyppighed 'sjælden'). I de kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af interstitiel lungesygdom 0,47 % (hyppighed 'ikke almindelig'). Der er efter markedsføring rapporteret om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), nogle med dødelig udgang.

Forhøjede leverenzym

I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzym' hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,54 % (hyppighed 'ikke almindelig'). I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzym' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med LIFMIOR og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med LIFMIOR alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling < 1000/mm³). En patient med neutropeni udviklede cellulitis som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af autoimmun hepatitis 0,24 % (hyppighed 'ikke almindelig').

Pædiatrisk population

Se ovenstående sammendrag af sikkerhedsprofilen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med rheumatoid arthritis. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på 32 mg/m² efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m², indgivet to gange ugentligt. En patient med

reumatoid artrit tog ved en fejltagelse 62 mg LIFMIOR subkutant to gange om ugen i tre uger uden at registrere uønskede virkninger. Der er ingen kendt modgift mod LIFMIOR.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) hæmmere.
ATC-kode: L04AB01.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid artrit. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovia og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisarthritis og i serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusiv T-celler, til forhøjede TNF niveauer i psoriasis læsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet.

TNF og lymfotoksin er pro-inflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladereceptorer: 55-kilodalton (p55) og 75-kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer menes at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimere, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselig receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent kompetitive inhibitor af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunoglobulin Fc-region som et fusionselement i oplysningen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid artrit og ankyloserende spondylitis og hudpatologien ved plaque psoriasis formidles af pro-inflammatoriske molekyler, som er bundet i et netværk, der kontrolleres af TNF. Etanercepts virkningsmekanisme menes at være dens kompetitive hæmning af TNF-bindingen til celleoverflade TNF-receptorer, hvilket forhindrer TNF-formidlede cellereaktioner ved at gøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også modulere biologiske reaktioner, som kontrolleres af yderligere *downstream*-molekyler (f.eks. cytokiner, adhesionsmolekyler eller proteinaser), som forårsages eller reguleres af TNF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit, et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis, fire studier med reumatoid artrit hos voksne og fire studier med plaque psoriasis hos voksne.

Pædiatriske population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Sikkerheden og effekten af LIFMIOR blev vurderet i et to-delt studie med 69 patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk artrit (polyartrit, pauciartrit, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4 til 17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant over for methotrexat. Patienterne fik fortsat en stabil dosis af et enkelt nonsteroidt anti-inflammatorisk præparat og/eller prednison (<0,2 mg/kg/dag eller maksimum 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimum 25 mg per dosis) LIFMIOR subkutant to gange om ugen. I anden del blev patienterne med klinisk respons på dag 90 randomiseret til at forsætte med LIFMIOR eller få placebo i fire måneder for at evaluere, om sygdommen blussede op. Responset blev målt ved brug af ACR Pedi 30, defineret som ≥ 30 % forbedring af mindst tre af seks og ≥ 30 %

forværring af højst en af seks JRA kernekriterier, inkl. tælling af aktive led, begrænsning af motion, lægens og patientens/forældrenes almene bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationsrate (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA kernekriterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekriterier, og et minimum af to aktive led.

I første del af studiet viste 51 af 69 (74 %) af patienterne klinisk respons og deltog i anden del. I anden del fik 6 af 25 (24 %) patienter, som fortsatte med LIFMIOR, sygdomsopblussen sammenlignet med 20 af 26 (77 %) patienter, som fik placebo ($p=0,007$). Fra anden dels begyndelse var mediantiden til sygdomsopblussen ≥ 116 dage for patienter, som fik LIFMIOR, og 28 dage for patienter, som fik placebo. Af de patienter, som viste klinisk respons på 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af patienterne, som fortsatte med LIFMIOR, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, forlænget sikkerhedsstudie fortsatte 58 pædiatriske patienter fra ovenstående studie i alderen fra 4 år ved studiestart) med at få LIFMIOR i op til 10 år. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger eller alvorlige infektioner steg ikke ved langvarig behandling.

Langtidssikkerhedsdata for LIFMIOR som monoterapi ($n=103$), LIFMIOR plus methotrexat ($n=294$) eller methotrexat som monoterapi ($n=197$) blev vurderet i op til 3 år i et register med 594 børn i alderen 2-18 år med juvenil idiopatisk artrit; heraf var 39 i alderen 2-3 år. Generelt blev der hyppigere indberettet infektioner hos patienter, som blev behandlet med etanercept i forhold til methotrexat alene (3,8 % versus 2 %), og de infektioner, der var forbundet med brug af etanercept, var alvorligere.

I et andet åbent, enkelt-arm studie med 60 patienter med udvidet oligoartrit (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38 patienter med enthesitis-relateret artrit (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med polyarthritis (i alderen 12-17 år) blev behandlet med 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Der er ikke udført studier med patienter med juvenil idiopatisk artrit til evaluering af fortsat LIFMIOR-behandling til patienter som ikke responderede inden for 3 måneder efter påbegyndelse af LIFMIOR-behandling. Desuden er der ikke gennemført studier til vurdering af virkningen af seponering af LIFMIOR eller reduktion af den anbefalede dosis ved langvarig behandling af patienter med JIA.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Effekten af LIFMIOR blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 211 pædiatriske patienter i alderen 4 til 17 år med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved en sPGA score ≥ 3 , omfattende ≥ 10 % af BSA og PASI ≥ 12). Egnede patienter havde tidligere fået lysbehandling eller systemisk behandling, eller de havde haft utilstrækkelig effekt af topisk behandling.

Patienterne fik 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) eller placebo en gang om ugen i 12 uger. Efter 12 uger havde flere patienter, der var randomiseret til LIFMIOR, positiv effekt-respons (f.eks. PASI 75) end patienter, der var randomiseret til placebo.

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	LIFMIOR 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ sammenlignet med placebo

Efter den 12 uger lange dobbeltblinde behandlingsperiode fik alle patienter 0,8 mg/kg LIFMIOR (op til 50 mg) en gang om ugen i yderligere 24 uger. Den observerede respons i den åbne studieperiode var den samme som den, der blev observeret i den dobbeltblindede periode.

I løbet af en randomiseret aftrapningsperiode fik signifikant flere patienter, som var gen-randomiseret til placebo, sygdomstilbagefald (tab af PASI 75-respons) sammenlignet med patienter, som var gen-randomiseret til LIFMIOR. Med fortsat behandling blev responset fastholdt i op til 10 uger.

Langtidssikkerhed og -virkning af LIFMIOR 0,8 mg/kg (op til 50 mg) er på nuværende tidspunkt blevet vurderet i et *open-label* forlængelsesstudie med 181 pædiatriske patienter med plaque psoriasis i op til 2 år ud over det 48-ugers studie, der er nævnt herover. Erfaringerne fra langtidsstudiet med LIFMIOR var generelt sammenlignelige med det oprindelige 48-ugers studie og de nye sikkerhedsresultater.

Voksne patienter med reumatoid arthritis

LIFMIORs effekt blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Der blev givet doser på 10 mg eller 25 mg LIFMIOR eller placebo subkutant to gange om ugen i 6 måneder i træk. Resultaterne af dette kontrollerede forsøg blev angivet i procentvis forbedring af reumatoid arthritis ved anvendelse af *American College of Rheumatology's* (ACR) kriterier for respons.

ACR 20 og 50 respons var højere hos patienter, der blev behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder, end hos patienter behandlet med placebo (ACR 20: LIFMIOR 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: LIFMIOR 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ LIFMIOR *versus* placebo ved alle tidspunkter for både ACR 20 og ACR 50 respons).

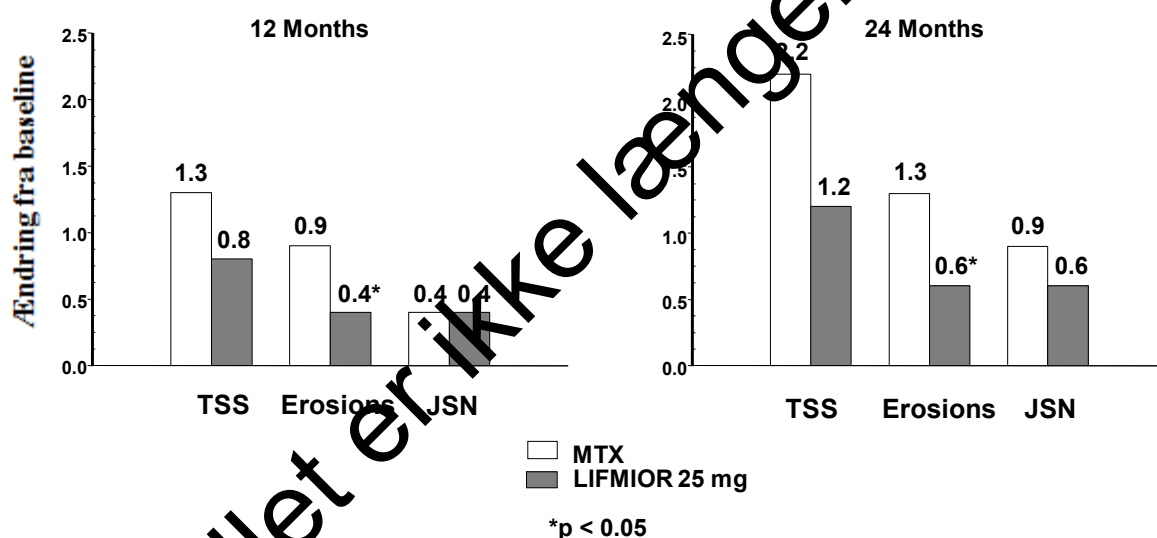
Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik LIFMIOR, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik LIFMIOR, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. LIFMIOR var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid arthritis, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand (SHT), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthritis-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med LIFMIOR, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

Efter ophør med LIFMIOR vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med LIFMIOR efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik LIFMIOR uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier. Fortsat, varigt respons er set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik LIFMIOR uden afbrydelse.

Effekten af LIFMIOR blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt-kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit (<3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg blev administreret subkutan to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsatte herefter i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for LIFMIOR 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med LIFMIOR 25 mg resulterede i i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

I dette forsøg blev strukturel ledskade vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i *Total Sharp Score* (TSS) og dets bestanddele, erosions score og score for forsnævring af ledspalter (JSN). Røntgenbilleder af hænder/håndled og fødder blev vurderet ved *baseline* og efter hhv. 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg LIFMIOR havde gennemgående mindre effekt på den strukturelle skade end dosen på 25 mg. LIFMIOR 25 mg var signifikant bedre end methotrexat med hensyn til erosion score efter både 12 og 24 måneder. Forskellene i TSS og JSN mellem methotrexat og LIFMIOR 25 mg var ikke statistisk signifikant. Resultaterne er skitseret i figuren nedenfor.

RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT HOS PATIENTER MED RA AF <3 ÅRS VARIGHED



I et andet aktivt-kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid artrit behandlet med LIFMIOR alene (25 mg to gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om ugen, median dosis 20 mg) og en kombination af LIFMIOR og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 682 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (median 5 år), som havde en mindre end tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

Gruppen af patienter i behandling med LIFMIOR i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20, ACR 50, ACR 70 respons og forbedring af DAS og HAQ score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af enkeltterapi grupperne (resultater vises neden for). Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder.

**RESULTER FOR KLINISK EFFEKT EFTER 12 MÅNEDER: SAMMENLIGNING AF
LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED
METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRIT AF 6 MÅNEDER
TIL 20 ÅRS VARIGHED**

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^a			
ACR20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,5 % ^{†,φ}
DAS			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1.1	1.0	0,8 ^{†,φ}

a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, blev betragtet som ikke-responderende.

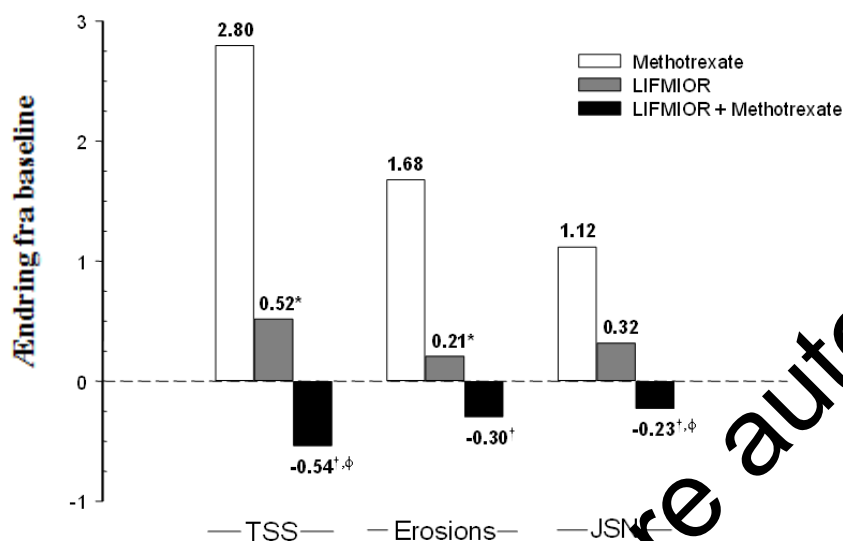
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: Remission er defineret som DAS < 1,6

Parvis sammenligning af p-værdier: [†] = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. methotrexat og ^φ = p < 0,05 for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. Etanercept

Radiografisk progression var signifikant mindre i LIFMIOR gruppen end i methotrexat gruppen ved 12 måneder, hvorimod kombinationen var signifikant bedre end begge monoterapier til at forsinke radiografisk progression (se nedenstående figur).

RADIOGRAFISK PROGRESSION: SAMMENLIGNING AF LIFMIOR vs. METHOTREXAT vs. LIFMIOR I KOMBINATION MED METHOTREXAT HOS PATIENTER MED REUMATOID ARTRITAF 6 MÅNEDER TIL 20 ÅRS VARIGHED (12 MÅNEDERS RESULTER)



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. methotrexat og † = $p < 0,05$ for sammenligning af LIFMIOR + methotrexat vs. LIFMIOR

Signifikante fordele ved LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med LIFMIOR monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder. Tilsvarende blev også observeret signifikante fordele ved LIFMIOR monoterapi sammenlignet med methotrexat monoterapi efter 24 måneder.

I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 24 måneder højere i gruppen, som fik LIFMIOR i kombination med methotrexat sammenlignet med grupperne som fik LIFMIOR alene og methotrexat alene (henholdsvis 62 %, 50 %, og 36 %; $p < 0,05$). Forskellen mellem LIFMIOR alene og methotrexat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blandt patienter, som gennemførte studiets 24 måneders behandling, var ikke-progressionsraterne henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhed og effekt af 50 mg LIFMIOR (to gange 25 mg subkutan injektion) indgivet en gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid artrit. I dette studie fik 53 patienter placebo, 214 patienter fik 50 mg LIFMIOR en gang om ugen, og 153 patienter fik 25 mg LIFMIOR to gange om ugen. Sikkerheds- og effektprofilerne af de to LIFMIOR behandlingsformer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer ved reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferiority) mellem de to behandlingsformer.

Voksne patienter med plaque psoriasis

Patienter, som LIFMIOR anbefales til er defineret i pkt. 4.1. Patienter, som "ikke responderer" er defineret ved utilstrækkeligt respons (PASI < 50 eller PGA mindre end god) eller forværring af sygdommen under behandling med mindst én af de tre systemiske behandlinger i tilstrækkelige doser og af tilstrækkelig varighed for at opnå respons.

Effekten af LIFMIOR versus andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er endnu ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med LIFMIOR overfor andre systemiske behandlinger. Sikkerheden og effekten af LIFMIOR er i stedet for blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier. Det primære slutmål for effekt var i alle fire studier antallet af patienter i hver gruppe, som opnåede PASI 75 (dvs mindst 75 % forbedring i Psoriasis Arealet og på *Severity Index* scoren i forhold til *baseline*) efter 12 ugers behandling.

Studie 1, som er et fase 2 studie med patienter med aktiv, men klinisk stabil plaque psoriasis omfattende > 10 % af kroppens overflade areal. Patienterne var ≥ 18 år. 112 patienter blev randomiseret til at få 25 mg LIFMIOR (n = 57) eller placebo (n = 55) to gange om ugen i 24 uger.

Studie 2 evalueredes 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasis areal og sværheds indeks (PASI) på 10 ved screeningen. LIFMIOR blev givet i doser på 25 mg en gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre LIFMIOR doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet LIFMIOR (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evalueredes 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis LIFMIOR på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter i åbent studie 25 mg LIFMIOR to gange om ugen i yderligere 24 uger.

Studie 4 evaluerede 142 patienter og havde samme inklusionskriterier som studie 2 og 3. I dette studie fik patienterne en dosis LIFMIOR på 50 mg eller placebo én gang om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienterne *open-label* LIFMIOR 50 mg én gang om ugen i yderligere 12 uger.

I studie 1 var der efter 12 uger et signifikant større antal patienter med PASI 75-respons i den LIFMIOR behandlede gruppe (30 %) sammenlignet med den placebo behandlede gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den LIFMIOR behandlede gruppe opnået PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

RESPONS HOS PATIENTER MED PSORIASIS I STUDIE 2, 3 OG 4

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

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

a. Der blev ikke foretaget nogen statistisk sammenligning med placebo ved uge 24 i studie 2 og 4, fordi den oprindelige placebo-gruppe begyndte at få LIFMIOR 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Klar eller næsten klar defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Hos patienter med plaque psoriasis, som blev behandlet med LIFMIOR, var der ved første besøg (2 uger) signifikant respons sammenlignet med placebo. Dette blev opretholdt gennem 24 ugers behandling.

I studie 2 var der også en periode uden behandling, hvor patienter, som efter 24 uger havde opnået en forbedring på mindst 50 % på PASI, fik stoppet behandlingen. Patienterne blev observeret uden behandling for at se forekomsten af *rebound* (PASI ≥ 150 % i forhold til *baseline*) og se tiden til *relapse* (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem *baseline* og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdoms *relapse* på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound* opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på LIFMIOR-behandlingen, havde gavn af en genoptagelse af LIFMIOR-behandling.

I studie 3 opretholdt hovedparten af de patienter (77 %), som initialt blev randomiseret til 50 mg to gange om uge, og som fik nedsat deres LIFMIOR dosis til 25 mg to gange om ugen efter 12 uger, deres PASI 75-respons til uge 36. For patienter som fik 25 mg to gange om ugen igennem hele studiet, fortsatte PASI 75-responsen med at forbedres mellem uge 12 og 36.

I studie 4 havde gruppen, som blev behandlet med LIFMIOR, en højere andel af patienter med PASI 75 i uge 12 (38 %) sammenlignet med gruppen, som fik placebo (2 %) (p<0,0001). For de patienter, som fik 50 mg én gang om ugen i hele studiet, fortsatte effekt-responsen med at forbedres, så 71 % opnåede PASI 75 i uge 24.

I åbne langtidsstudier (op til 34 måneder), hvor LIFMIOR blev givet uden afbrydelser, blev det kliniske respons opretholdt, og sikkerheden var den samme som i korttidsstudier.

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdoms karakteristika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuert). Valget af

intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod LIFMIOR

Antistoffer mod etanercept er blevet konstateret i sera hos nogle patienter i behandling med etanercept. Disse antistoffer har alle været ikke-neutraliserende og generelt forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed) stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept serumværdier blev bestemt med en ELISA metode, som kan opdage ELISA-reaktive omdannelsesprodukter så vel som moderforbindelsen.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der er eliminering af radioaktivitet i urinen efter indgivelse af radioaktivt mærket etanercept til patienter og frivillige, blev der ikke observeret forøgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut nyresvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke set øget etanercept-koncentrationer hos patienter med akut leversvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

I et forsøg med etanercept til patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, fik 69 patienter (i alderen 4 til 17 år) 0,4 mg/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid artrit. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat clearance (øget clearance hvis vægten var normaliseret) sammenlignet med ældre børn (12 år gamle) og voksne. Dosissimulering antyder, at mens ældre børn (10-17 år gamle) vil have serumniveauer tæt på dem, der ses hos voksne, vil yngre børn have væsentligt lavere niveauer.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Patienter med pædiatrisk plaque psoriasis (i alderen 4 til 17 år) fik indgivet 0,8 mg/kg (op til en maksimumdosis på 50 mg) etanercept en gang om ugen i op til 48 uger. De gennemsnitlige *steady-state trough*-koncentrationer i serum varierede fra 1,6 til 2,1 mcg/ml ved uge 12, 24 og 48. Disse middelkoncentrationer hos patienter med pædiatrisk plaque psoriasis var de samme som de koncentrationer, der blev observeret hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to gange om ugen, op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen). Disse middelkoncentrationer var de samme som dem, der blev observeret hos voksne patienter med plaque psoriasis behandlet med 25 mg etanercept to gange om ugen.

Voksne

Absorption

Etanercept absorberes langsomt fra det sted, hvor den subkutane injektion foretages, og når op på den maksimale koncentration ca. 48 timer efter en enkelt dosis. Den absolutte biotilgængelighed er 76 %. Med to ugentlige doser forventes det, at *steady-state* koncentrationerne er ca. to gange så høje som dem, der observeres efter enkelte doser. Efter en enkelt subkutan dosis med 25 mg etanercept, var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration, som blev observeret hos sunde frivillige, $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6$ µg•t/ml.

Middelserumkoncentrationsprofilerne ved *steady-state* hos behandlede patienter med reumatoid artrit var henholdsvis $C_{\max}$ på 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, $C_{\min}$ på 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l og partiel AUC på 297 mg•t/l vs. 316 mg•t/l for LIFMIOR 50 mg en gang om ugen (n=21) vs. LIFMIOR 25 mg to gange om ugen (n=16). I et åbent, enkelt dosis, dobbeltbehandling, *cross-over* studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg LIFMIOR en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Distribution

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale distributionsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens distributionsvolumen ved *steady-state* er 10,4 l.

Elimination

Etanercept udskilles langsomt fra kroppen. Dets halveringstid er lang, ca. 70 timer. *Clearance* er ca. 0,066 l/t hos patienter med reumatoid artrit, hvilket er noget lavere end værdien på 0,11 l/t, som blev observeret hos sunde frivillige. Herudover er LIFMIORs farmakokinetik den samme for patienter med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis og plaque psoriasis.

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

Dosisproportionalitet er ikke blevet evalueret formelt, men der er tilsyneladende ingen mætning af *clearance* hen over dosisområdet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de toksikologiske studier med LIFMIOR var der ingen tydelig dosisbegrænsning eller målorgantoksicitet. LIFMIOR blev anset for at være non-genotoksisk på grundlag af en serie *in vitro*- og *in vivo*-studier. Carcinogenitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med LIFMIOR på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

LIFMIOR forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. LIFMIOR forårsagede ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan afgivelse to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (på 15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Mannitol (E421)

Saccharose
Trometamol

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Da der ikke er foretaget forlignelighedsstudier, må dette medicinske produkt ikke blandes med andre medicinske produkter.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes omgående. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 6 timer efter rekonstitution ved temperaturer op til 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

LIFMIOR kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i en opbevaringsperiode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet.

Se opbevaringsforhold for det rekonstituerede medicinske produkt i pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (4 ml, type I glas) med gummiplopper, aluminiumssegl og plasticlåg til at skubbe af. LIFMIOR leveres med fyldte injektionssprøjter, som indeholder vand til injektionsvæsker. Sprøjterne er af type I glas.

Æskerne indeholder 4 hætteglas LIFMIOR, 4 fyldte injektionssprøjter med vand til injektionsvæsker, 4 kanyler, 4 hætteglasadaptere og 8 alkoholservietter.

6.6 Regler for destruktions- og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

LIFMIOR rekonstitueres med 1 ml vand til injektionsvæsker før brug og indgives som en subkutan injektion. Opløsningen skal være klar og farveløs til svagt gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Lidt hvidt skum kan være tilbage i glasset – dette er normalt. LIFMIOR må ikke anvendes, hvis ikke alt pulveret i glasset er opløst inden for 10 minutter. Begynd igen med et andet glas, hvis det ikke er tilfældet.

Detaljeret vejledning om tilberedning og indgivelse af rekonstitueret LIFMIOR findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Vejledning til tilberedning af og indgivelse af LIFMIOR".

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1165/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 13. februar 2017

Dato for sidste fornyelse: {DD month YYYY}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISKE AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant, Hampshire
PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. bilag I: Produktresumé: pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der

fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med de nationale myndigheder om uddannelsesmateriale til alle de læger, der forventes at ordinere produktet. Materialet skal indeholde oplysninger om korrekt og sikker brug af den fyldte pen, samt et patientinformationskort, som skal udleveres til patienter, der bruger LIFMIOR.

Sundhedspersonalets uddannelsesmateriale skal indeholde følgende hovedelementer:

- Undervisningsguide til at lette træningen af patienterne i sikker brug af den fyldte pen
- Et demonstrationsdevice/apparat uden kanyle
- Instruktionsmateriale, som kan uddeles til patienter

Patientinformationskortet til patienter, der behandles med LIFMIOR, skal indeholde følgende hovedelementer:

- Information om risikoen for opportunistiske infektioner og tuberkulose (TB)
- Information om risikoen for hjerteinsufficiens (CHF)

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLEDENDE

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – EU/1/16/1165/002-004****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LIFMIOR 25 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas LIFMIOR indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i LIFMIOR er:
Pulver: Mannitol, saccharose og trometamol
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

4 hætteglas med pulver

4 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens

4 kanyler i rustfrit stål

4 hætteglasadaptere

8 alkoholservietter

8 hætteglas med pulver

8 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens

8 kanyler i rustfrit stål

8 hætteglasadaptere

16 alkoholservietter

24 hætteglas med pulver

24 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens

24 kanyler i rustfrit stål

24 hætteglasadaptere

48 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Efter rekonstitution af LIFMIOR anbefales umiddelbar anvendelse (op til maks. 6 timer).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BØRSKAFTELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

LIFMIOR 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS – EU/1/16/1165/002-004****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

LIFMIOR 25 mg pulver til injektion
etanercept
Subkutan anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL SPRØJTE – EU/1/16/1165/002-004****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

Solvens til LIFMIOR
Subkutan anvendelse

2. ANVENDELSESMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml vand til injektionsvæsker

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (25 mg fyldt injektionssprøjte) – EU/1/16/1165/005-007****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LIFMIOR 25 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte LIFMIOR indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i LIFMIOR er:

Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter

4 alkoholservietter

8 fyldte injektionssprøjter

8 alkoholservietter

24 fyldte injektionssprøjter

24 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Læs indlægssedlen før brug.

Til subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:

Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

Injicer langsomt, med en vinkel på 45° til 90° til huden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

LIFMIOR 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE - (25 mg fyldt injektionssprøjte) –**
EU/1/16/1165/005-007**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**LIFMIOR 25 mg injektionsvæske
etanercept
Subkutan anvendelse**2. ANVENDELSESMETODE**

Læs indlægssedlen før brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

25 mg/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – (50 mg fyldt injektionssprøjte) – EU/1/16/1165/008-010****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LIFMIOR 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte LIFMIOR indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i LIFMIOR er:

Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2 fyldte injektionssprøjter

2 alkoholservietter

4 fyldte injektionssprøjter

4 alkoholservietter

12 fyldte injektionssprøjter med opløsning

12 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Til subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:

Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

Injicer langsomt, med en vinkel på 45° til 90° til huden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

LIFMIOR 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE - (50 mg fyldt injektionssprøjte) –**
EU/1/16/1165/008-010**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**LIFMIOR 50 mg injektionsvæske
etanercept
Subkutan anvendelse**2. ANVENDELSESMETODE**

Læs indlægssedlen før brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mg/1,0 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – (50 mg fyldt pen) – EU-1/16/1165/011-013****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LIFMIOR 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen LIFMIOR indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i LIFMIOR er:
Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat,
dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (MYCLIC)

2 MYCLIC fyldte penne
2 alkoholservietter

4 MYCLIC fyldte penne
4 alkoholservietter

12 MYCLIC fyldte penne
12 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Til subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:

Injektør opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

LIFMIOR 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN - (50 mg fyldt pen) – EU-1/16/1165/011-013****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

LIFMIOR 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept
Subkutan anvendelse

2. ANVENDELSESMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mg/1 ml

6. ANDET

MYCLIC fyldt pen

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – (Til pædiatrisk brug) – EU/1/16/1165/001****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LIFMIOR 10 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas LIFMIOR indeholder 10 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i LIFMIOR er:
Pulver: Mannitol, saccharose og trometamol
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

4 hætteglas med pulver
4 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens
4 kanyler i rustfrit stål
4 hætteglasadaptere
8 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen for brug
Til subkutan anvendelse.

Hætteglasset med 10 mg er til børn, der har fået ordineret en dosis på 10 mg eller mindre. Følg lægens anvisninger.
Hvert hætteglas LIFMIOR bør kun anvendes én gang til en enkelt patient, og resterende indhold i hætteglasset bør bortkastes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende oplysninger om anden opbevaring.

Efter at have gjort LIFMIOR injektionsvæsken klar anbefales umiddelbar anvendelse (op til højst 4 timer).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1165/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

LIFMIOR 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS - (Til pædiatrisk brug) – EU/1/16/1165/001****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

LIFMIOR 10 mg pulver til injektion
etanercept
Subkutan anvendelse.

2. ANVENDELSESMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL SPRØJTE - (Til pædiatrisk brug) – EU/1/16/1165/001****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

Solvens til LIFMIOR
Subkutan anvendelse

2. ANVENDELSESMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml vand til injektionsvæsker

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

LIFMIOR 25 mg pulver og solvens til injektion, opløsning Etanercept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med LIFMIOR.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret LIFMIOR til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

Oplysningerne i denne indlægsseddel er opdelt i de følgende 7 afsnit:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR
3. Sådan skal du tage LIFMIOR
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR

1. Virkning og anvendelse

LIFMIOR er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). LIFMIOR virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan LIFMIOR anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. LIFMIOR bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

LIFMIOR anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er u hensigtsmæssig for dig. Hvad enten LIFMIOR anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan LIFMIOR forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan LIFMIOR nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

LIFMIOR ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
 - Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR

Tag ikke LIFMIOR:

- hvis du eller dit barn, er allergiske over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i LIFMIOR (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR, og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager LIFMIOR.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med LIFMIOR.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af alvorlige infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge LIFMIOR.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med LIFMIOR. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med LIFMIOR påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på

tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge LIFMIOR.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med LIFMIOR, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med LIFMIOR ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med LIFMIOR er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da LIFMIOR i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
- Patienter med alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
- Børn og voksne, som får LIFMIOR, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
- Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået LIFMIOR eller anden medicin, der virker på samme måde som LIFMIOR, har udviklet kræft, indl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
- Nogle patienter i behandling med LIFMIOR har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med LIFMIOR. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** LIFMIOR må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Medicin mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har diabetes eller tager medicin til behandling af diabetes. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis medicin mod sukkersyge, mens du eller barnet får LIFMIOR.

Børn og teenagere

Vaccinationer: Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får LIFMIOR. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får LIFMIOR. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Betændelse i tarmsystemet (inflammatorisk tarmsygdom): Der har været rapporter om betændelse i tarmsystemet hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis (JIA) (børnegigt), som behandles med LIFMIOR. Fortæl lægen, hvis barnet får mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen.

LIFMIOR må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret arthritis eller psoriatisarthritis under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med LIFMIOR

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin eller har brugt det for nylig (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge LIFMIOR sammen med medicin, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget LIFMIOR under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget LIFMIOR under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget LIFMIOR eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for misdannelser, hvis moderen havde taget LIFMIOR under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn. Det er vigtigt, at du fortæller læger og andre sundhedspersoner, at du har taget LIFMIOR under graviditeten, inden dit spædbarn vaccineres (for mere information, se afsnit 2 "Vaccinationer").

Kvinder i LIFMIOR-behandling må ikke amme, da LIFMIOR passerer over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af LIFMIOR forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage LIFMIOR

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af LIFMIOR er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af LIFMIOR.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage LIFMIOR, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af LIFMIOR-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Dosering til børn og teenagere

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil sørge for, at du får detaljeret vejledning om tilberedelse og måling af den dosis, der passer til barnet.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 25 mg per dosis) to gange om ugen, eller 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen. Hvis LIFMIOR ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

LIFMIOR indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Du kan tage LIFMIOR i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt.

Pulveret skal opløses før brug. **Detaljeret vejledning om tilberedning og injektion af LIFMIOR findes i afsnit 7, "Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR".** Bland ikke LIFMIOR opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage LIFMIOR skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget LIFMIOR:

Hvis du har anvendt mere LIFMIOR, end du hørte hen ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid medicinæsken også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere LIFMIOR:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at injicere den medicin på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage LIFMIOR:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere LIFMIOR. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadesstuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for LIFMIOR, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på huden eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af fingrene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv i kroppen), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber, led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for LIFMIOR er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen). Reaktioner på injektionsstedet (optræder ikke så ofte efter den første påbegyndte behandling). Nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som havde været brugt før.
- **Almindelig**: (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer):
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer):
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får

behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig).

- **Sjælden** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 personer):
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmærven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med metotrexat, er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med metotrexat, er hyppigheden af inflammation og ardannelse i lungerne 'ikke almindelig').
- **Meget sjælden** (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 personer):
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndenværende data):
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Overaktivering af den hvide blodlegeme i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom), genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Bivirkninger hos børn og teenagere

Bivirkninger hos børn og teenagere svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Ikke nedfryses.

Før LIFMIOR-injektionsvæsken klargøres, kan LIFMIOR opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor LIFMIOR tages ud af køleskabet, og den dato, hvor LIFMIOR skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Efter tilberedning af LIFMIOR-injektionsvæsken anbefales umiddelbar brug. Injektionsvæsken kan dog anvendes i op til 6 timer, når den opbevares ved temperaturer på op til 25 °C.

Brug ikke dette lægemiddel hvis du bemærker, at opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler. Opløsningen skal være klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler.

Bortskaf omhyggeligt eventuel resterende LIFMIOR-injektionsvæske, der ikke er blevet injiceret i løbet af 6 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LIFMIOR indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hvert hætteglas LIFMIOR 25 mg indeholder 25 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: Pulver: Mannitol (E421), saccharose og trometamol

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

LIFMIOR 25 mg leveres som et hvidt pulver og solvens til opløsning til injektion (pulver til injektion). Hver pakke indeholder 4, 8 eller 24 enkelt-dosis hætteglas, 4, 8 eller 24 fyldte injektionssprøjter med vand til injektionsvæsker, 4, 8 eller 24 kanyler, 4, 8 eller 24 hætteglasadaptere og 8, 16 eller 48 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen :

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

Fremstiller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om LIFMIOR, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 307 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za posredovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske
Lægemiddelagentur's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

- a. **Indledning**
- b. **Forberedelse til injektion**
- c. **Forberedelse af LIFMIOR dosis til injektion**
- d. **Tilsætning af solvens**
- e. **Optrækning af LIFMIOR injektionsvæsken fra hætteglasset**
- f. **Placering af kanylen på sprøjten**
- g. **Valg af injektionssted**
- h. **Forberedelse af injektionssted og injektion af LIFMIOR injektionsvæsken**
- i. **Bortskaffelse af udstyr**

a. Indledning

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan man tilbereder og injicerer LIFMIOR. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i at injicere dig selv eller i at give en injektion til et barn. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal tilberede injektionsvæsken og injicere.

Denne injektion må ikke blandes med anden medicin.

b. Forberedelse til injektion

- Vask hænderne grundigt.
- Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade.
- Dosisbakken skal indeholde nedenstående ting (hvis dette ikke er tilfældet, skal du ikke benytte dosisbakken, men i stedet kontakte din apotek). Brug kun de ting, der er angivet. Brug **IKKE** en anden sprøjte.

1 LIFMIOR hætteglas

1 fyldt injektionssprøjte indeholdende klar, farveløs solvens (vand til injektionsvæsker)

1 kanyle

1 adapter

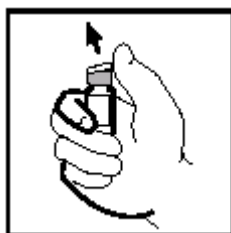
2 alkoholservietter

- Kontroller udløbsdatoen på både glassets og sprøjtes mærkat. Du må ikke bruges efter den angivne måned og år.

c. Forberedelse af LIFMIOR dosis til injektion

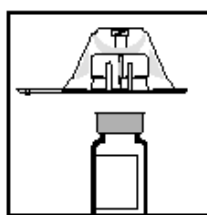
- Tag indholdet ud af bakken.
- Fjern plastikhætten fra LIFMIOR-hætteglasset (se billede 1). Fjern **IKKE** den grå prop eller aluminiumsringen rundt om hætteglassets top.

Billede 1

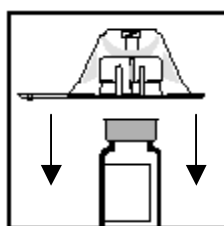


- Brug en ny alkoholserviet til at rense den grå prop på LIFMIOR-hætteglasset. Efter rengøring må du ikke berøre proppen med fingrene eller lade den berøre nogen anden overflade.
- Stil hætteglasset lodret på en ren, plan overflade.
- Fjern papirbagsiden fra adapteræskan.
- Placer adapteren på toppen af LIFMIOR hætteglasset, mens den stadig er i plastikbeholderen, så spidsen på adapteren er placeret midt i den markerede cirkel på toppen af hætteglassets prop (se billede 2).
- Hold hætteglasset fast på den plane overflade med den ene hånd. Med den anden hånd presses **FAST NED** på adapterbeholderen, indtil det kan mærkes, at adapterspidsen trænger igennem hætteglassets prop, og **FØLES OG HØRES AT ADAPTERKRAVEN KLIKKER PÅ PLADS** (se billede 3). Pres **IKKE** adapteren skævt ned (se billede 4). Det er vigtigt, at adapterspidsen trænger fuldstændigt igennem proppen på hætteglasset.

Billede 2

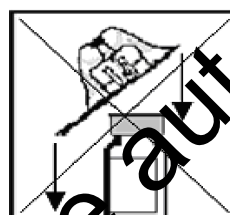


Billede 3



KORREKT

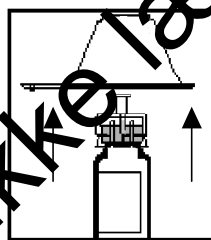
Billede 4



FORKERT

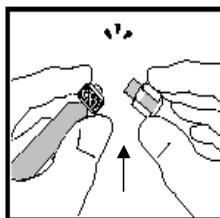
- Hold hætteglasset i den ene hånd og fjern plastikbeholderen fra adapteren (se billede 5).

Billede 5



- Fjern gummibeskyttelses-hætten fra sprøjten ved at brække den hvide hætte af langs perforeringen. Dette gøres ved at holde på kraven af den hvide hætte samtidig med at man tager fat om den hvide hætte med den anden hånd og bøjer den op og ned, indtil den brækker af (se billede 6). Fjern **IKKE** den hvide krave, som stadig sidder på sprøjten.

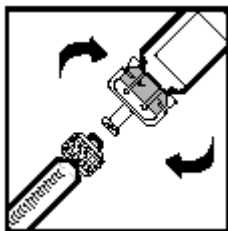
Billede 6



- Brug ikke sprøjten, hvis denne perforering allerede er brudt. Begynd igen med en anden dosisbakke.

- Hold på selve glasset på sprøjten (ikke den hvide krave) med den ene hånd og adapteren (ikke hætteglasset) med den anden. Saml sprøjten og adapteren ved at sætte spidsen ind i åbningen og dreje med uret, indtil den sidder helt fast (se billede 7).

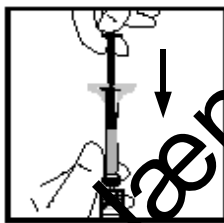
Billede 7



d. Tilsætning af solvens

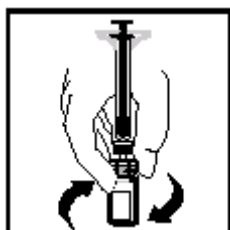
- Hold hætteglasset lodret på den plane overflade og skub stemplet MEGET LANGSOMT ind, indtil al solvens er i hætteglasset. Det vil hjælpe med til at reducere dannelse af luftbobler (se billede 8).
- Når solvensen er tilsat til LIFMIOR, kan stemplet bevæge sig opad af sig selv. Dette skyldes lufttryk og betyder ikke noget.

Billede 8



- Mens sprøjten stadig sidder fast, bevæge hætteglasset med cirkelformede bevægelser et par gange, således at pulvret opløses (se billede 9). Ryst IKKE hætteglasset. Vent indtil alt pulvret er opløst (tager normalt under 10 min.). Opløsningen skal være klar og farveløs til svagt gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Der kan stadig være hvidt skum i hætteglasset– dette er normalt. LIFMIOR må IKKE benyttes, hvis pulvret i glasset ikke er opløst i løbet af 10 minutter. Begynd igen med en anden dosisbakke.

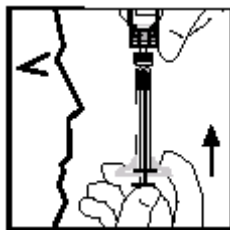
Billede 9



e. **Optrækning af LIFMIOR injektionsvæsken fra hætteglasset**

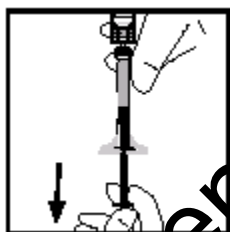
- Mens sprøjten stadig sidder i hætteglasset og adapteren, holdes hætteglasset på hovedet i øjenhøjde. Skub stemplet helt ind i sprøjten (se billede 10).

Billede 10



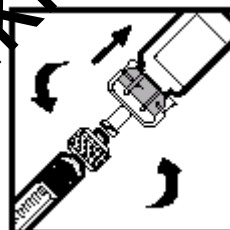
- Træk så langsomt stemplet tilbage for at trække væsken ind i sprøjten (se billede 11). Til voksne patienter trækkes al væsken ud. Til børn trækkes kun den mængde væske ud, som barnets læge har anvist. Efter at have trukket LIFMIOR tilbage fra hætteglasset kan der være noget luft i sprøjten. Det betyder ikke noget, da luften vil blive fjernet på et senere tidspunkt.

Billede 11



- Hold hætteglasset på hovedet og skru sprøjten af adapteren ved at dreje den mod uret (se billede 12).

Billede 12



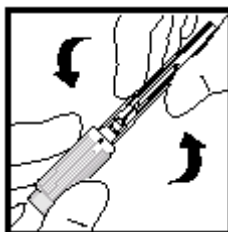
- Stil den fyldte sprøjte på en ren, plan overflade. Pas på at spidsen ikke rører ved noget. Pas på ikke at skubbe stemplet nedad.

(Bemærk: Når du er færdig med disse trin, kan der stadig være en lille smule væske i hætteglasset. Dette er normalt).

f. Placering af kanylen på sprøjten

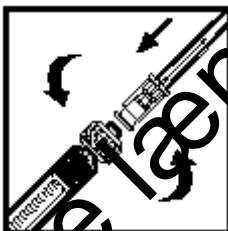
- Kanylen ligger i en plastikbeholder for at holde den steril.
- For at åbne plastikbeholderen holdes den korte, brede ende i én hånd. Sæt den anden hånd på den lange del af beholderen.
- For at bryde forseglingen bøjes den længste ende ned og op, indtil den brækker (se billede 13).

Billede 13



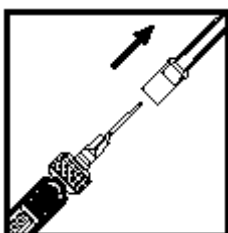
- Når forseglingen er brudt, fjernes den korte, brede ende af plastikbeholderen.
- Kanylen bliver siddende i den lange del af pakningen.
- Hold kanylen og beholderen i én hånd, tag sprøjten op og sæt sprøjtespidsen ind i kanyleåbningen.
- Sæt sprøjten fast til kanylen ved at dreje med uret, indtil den sidder fast (se billede 14).

Billede 14



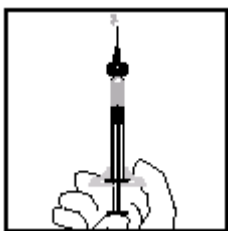
- Fjern kanylehætten ved at trække den lige af med et fast tag, og sørg for ikke at berøre kanylen, og for at kanylen ikke berører nogen anden overflade (se billede 15). Vær omhyggelig med ikke at bøje eller vride hættens, når den trækkes af, så nålen ikke bliver beskadiget.

Billede 15



Hold sprøjten lodret og fjern eventuelle luftbobler ved langsomt at støde til stemplet, indtil luftboblerne er væk (se billede 16).

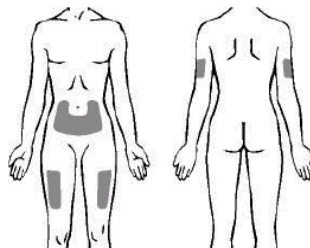
Billede 16



g. Valg af injektionssted

- De tre anbefalede injektionssteder for LIFMIOR omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven, undtagen i et område på 5 cm omkring navlen; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 17). Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.

Billede 17

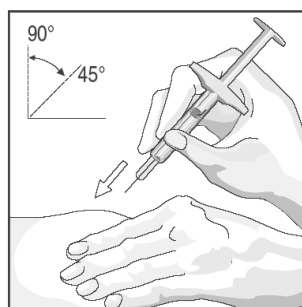


- Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektion skal gives mindst 5 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. (Det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner).
- Hvis du eller barnet har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis hudlæsioner").

h. Forberedelse af injektionssted og injektion af LIFMIOR injektionsvæsken

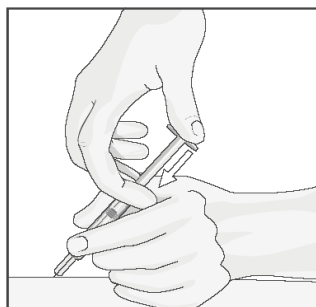
- Tør området, hvor LIFMIOR skal injiceres, af med et alkoholserviet med cirkulære bevægelser. RØR IKKE dette område igen før injektionen.
- Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
- Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem 45° og 90° (se billede 18). Efter erfaring med injektionerne vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for dig eller barnet. Vær forsigtig med ikke at presse nålen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.

Billede 18



Når nålen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes kanylen i nærheden af udgangspunktet for at stabilisere den. Pres så stemplet ind for at injicere al injektionsvæsken med en **langsom** og jævn hastighed (se billede 19).

Billede 19



- Når sprøjten er tom, skal du trække kanylen ud af huden og sørge for at holde den i den samme vinkel, som da du førte den ind.
- Pres et stykke vat over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme let blødning. Du må IKKE gnubbe på injektionsstedet. Brug af bandage efter ønske.

i. Bortskaffelse af udstyr

- Sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Bortskaf kanyler og sprøjte som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til LIFMIOR.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

LIFMIOR 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte LIFMIOR 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte Etanercept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med LIFMIOR.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret LIFMIOR til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme sygdomssten, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

Oplysningerne i denne indlægsseddel er opdelt i de følgende 7 afsnit:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR
3. Sådan skal du tage LIFMIOR
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR

1. Virkning og anvendelse

LIFMIOR er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). LIFMIOR virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan LIFMIOR anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. LIFMIOR bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

LIFMIOR anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten LIFMIOR anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan LIFMIOR forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks.

hænder, håndled og fødder) kan LIFMIOR nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

LIFMIOR ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
 - Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR

Tag ikke LIFMIOR:

- hvis du eller dit barn, er allergiske over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i LIFMIOR (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager LIFMIOR.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med LIFMIOR.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge LIFMIOR.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med LIFMIOR. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med LIFMIOR påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i

nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge LIFMIOR.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med LIFMIOR, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med LIFMIOR ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med LIFMIOR er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da LIFMIOR i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
- Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
- Børn og voksne, som får LIFMIOR, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
- Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået LIFMIOR eller anden medicin, der virker på samme måde som LIFMIOR, har udviklet kræft i bl.a. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
- Nogle patienter i behandling med LIFMIOR har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med LIFMIOR. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Latex:** Nålehætten er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt din læge før brug af LIFMIOR, hvis nålehætten skal hænges af, eller LIFMIOR indgives til, en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Alkoholmisbrug:** LIFMIOR må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Medicin mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har diabetes eller tager medicin til behandling af diabetes. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis medicin mod sukkersyge, mens du eller barnet får LIFMIOR.

Børn og teenagere

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får LIFMIOR. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får LIFMIOR. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.
- **Betændelse i tarmsystemet (inflammatorisk tarmsygdom):** Der har været rapporter om betændelse i tarmsystemet hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA) (børnegigt), som behandles med LIFMIOR. Fortæl lægen, hvis barnet får mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen.

LIFMIOR må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriatartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med LIFMIOR

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin eller har brugt det for nylig (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge LIFMIOR sammen med medicin, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget LIFMIOR under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget LIFMIOR under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget LIFMIOR eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for misdannelser, hvis moderen havde taget LIFMIOR under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn. Det er vigtigt, at du fortæller læger og andre sundhedspersoner, at du har taget LIFMIOR under graviditeten, inden dit spædbarn vaccineres (for mere information, se afsnit 2 "Vaccinationer").

Kvinder i LIFMIOR-behandling må ikke amme, da LIFMIOR passerer over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af LIFMIOR forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage LIFMIOR

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af LIFMIOR er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Den fyldte injektionssprøjte findes i doseringsstyrkerne 25 mg og 50 mg.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriatartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af LIFMIOR.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage LIFMIOR, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af LIFMIOR-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Dosering til børn og teenagere

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af LIFMIOR (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 25 mg per dosis) to gange om ugen, eller 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen. Hvis LIFMIOR ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisninger i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

LIFMIOR indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

LIFMIOR kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Detaljeret vejledning om injektion af LIFMIOR findes i afsnit 7, "Vejledning til indgivelse af LIFMIOR". Bland ikke LIFMIOR opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage LIFMIOR skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget LIFMIOR:

Hvis du har anvendt mere LIFMIOR, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid medicinæsken også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere LIFMIOR:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at injicere din medicin på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage LIFMIOR:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere LIFMIOR. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadesstuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog føre til en allergisk reaktion over for LIFMIOR, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blødn.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller svimmelhed, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af ankler, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blålig farvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadesstuen på det nærmeste hospital.

Nedensående bivirkninger for LIFMIOR er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **M meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen). Reaktioner på injektionsstedet (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling). Nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som havde været brugt før.

- **Almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer):
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer):
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjerter svigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide

blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig).

- **Sjælden** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 personer):
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-hvide hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med metotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter som også behandles med metotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig').
- **Meget sjælden** (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 personer):
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndsliggende data):
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Overaktivisering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiveringssyndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Bivirkninger hos børn og teenagere

Bivirkninger hos børn og teenagere svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når sprøjten er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 15-30 minutter på at LIFMIOR-injektionsvæsken i sprøjten opnår stuetemperatur**. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

LIFMIOR kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor LIFMIOR tages ud af køleskabet, og den dato, hvor LIFMIOR skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i sprøjten. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for LIFMIOR. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LIFMIOR indeholder:

25 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml injektionsvæske, der rummer 25 mg etanercept.

50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1,0 ml injektionsvæske, der rummer 50 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, L-argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

25 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

LIFMIOR leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun opløsning til injektion. Hver pakke indeholder 4, 8 eller 24 fyldte injektionssprøjter og 4, 8 eller 24 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

LIFMIOR leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun opløsning til injektion. Hver pakke indeholder 2, 4 eller 12 fyldte injektionssprøjter og 2, 4 eller 12 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen :

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

Fremstiller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om LIFMIOR, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagentur's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

Indledning

- Trin 1: Forberedelse til injektion**
- Trin 2: Valg af injektionssted**
- Trin 3: Injektion af LIFMIOR injektionsvæsken**
- Trin 4: Bortskaffelse af udstyr**

Indledning

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan man skal tilberede og injicere LIFMIOR. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere injektionsteknik hos dig selv eller injicere et barn. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal tilberede injektionsvæsken og injicere.

LIFMIOR injektionsvæsken må ikke blandes med anden medicin.

Trin 1: Forberedelse til injektion

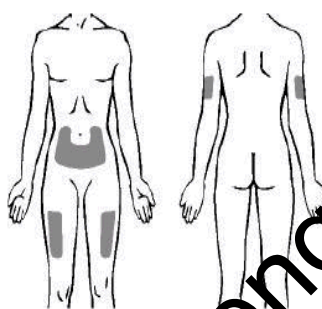
1. Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade.
2. Tag LIFMIOR-æskerne med de fyldte injektionssprøjter ud af køleskabet, og placer dem på en plan arbejdsflade. Start ved et af de øverste hjørner og træk papiret væk fra toppen og siderne af bakken. Tag en fyldt injektionssprøjte og en alkoholserviet og anbring dem på arbejdsfladen. Den fyldte injektionssprøjte med LIFMIOR må ikke rystes. Fold papiret tilbage over bakken og sæt æskerne med de resterende fyldte injektionssprøjter tilbage i køleskabet. Se venligst afsnit 5 vedrørende opbevaring af LIFMIOR. Kontakt din læge, sygeplejerske eller apoteket for yderligere instruktioner hvis du har nogen spørgsmål om opbevaring.
3. **Du skal lade LIFMIOR injektionsvæsken i sprøjten opnå stuetemperatur ved at lade sprøjten henstå i 15 til 30 minutter. FJERN IKKE nålehætten mens det opnår stuetemperatur.** Det kan gøre injektionen mere behageligt for dig, hvis du lader injektionsvæsken opnå stuetemperatur. LIFMIOR må ikke opvarmes på nogen anden måde (må for eksempel ikke opvarmes i mikrobølgeovn eller i varmt vand).
4. Klargør det øvrige udstyr. Det er en alkoholserviet fra LIFMIOR-æskerne eller et stykke gaze.

5. Vask dine hænder med sæbe og varmt vand.
6. Kontroller injektionsvæsken i sprøjten. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for LIFMIOR. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Trin 2: Valg af injektionssted

1. De tre anbefalede injektionssteder for LIFMIOR fyldt injektionssprøjte omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven, undtagen i et område på 5 cm omkring navlen; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 1). Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.

Billede 1



Forsiden Bagsiden

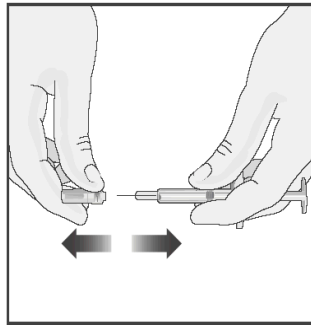
2. Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektion skal gives mindst 3 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. (Det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner).
3. Hvis du eller dit barn har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis hudlæsioner").

Trin 3: Injektion af LIFMIOR injektionsvæsken

- Tør området, hvor LIFMIOR skal injiceres, af med en alkoholserviet med cirkulære bevægelser. **RØR IKKE** dette område igen før injektionen.
- Tag den fyldte injektionssprøjte fra den plane arbejdsflade. Fjern nålehætten ved at trække den bestemt og lige af kanylen (se billede 2). **For at undgå at kanylen bliver beskadiget, vær forsigtig med ikke at bøje eller vride hættten under aftagningen.**

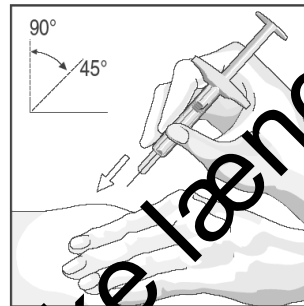
Når du trækker nålehætten af, kan der være en væskedråbe for enden af nålen; det er normalt. Rør ikke nålen og undgå at nålen rører nogen overflader. Rør eller stød ikke stemplet. Det kan få væsken til at løbe ud.

Billede 2



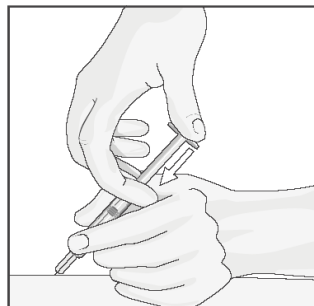
- Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
- Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem 45° og 90° (se billede 3). Efter erfaring med injektionerne, vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for dig eller barnet. Vær forsigtig med ikke at presse nålen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.

Billede 3



5. Når nålen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes kanylen i nærheden af udgangspunktet for at stabilisere den. Pres så stempellet ind for at injicere al injektionsvæsken med en **langsom** og jævn hastighed (se billede 4).

Billede 4



6. Træk nålen ud af huden, når sprøjten er tom. Vær opmærksom på at holde nålen i samme vinkel, som da den blev stukket ind. Der kan være en smule blødning på injektionsstedet. Du kan trykke et stykke vat eller gaze på injektionsstedet i 10 sekunder. Gnub ikke på injektionsstedet. Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med en bandage.

Trin 4: Bortskaffelse af udstyr

- De fyldte injektionssprøjter er kun til engangsbrug. Sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Sæt **ALDRIG** hættten tilbage på kanylen. Bortskaf kanyle og sprøjte som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til LIFMIOR.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

LIFMIOR 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Etanercept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med LIFMIOR.
- Spørg lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret LIFMIOR til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

Oplysningerne i denne indlægsseddel er opdelt i de følgende 7 afsnit:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR
3. Sådan skal du tage LIFMIOR
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brug af MYCLIC fyldt pen til at injicere LIFMIOR

1. Virkning og anvendelse

LIFMIOR er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). LIFMIOR virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan LIFMIOR anvendes til moderat til svær reumatoid arthritis (**leddegigt**), psoriasisarthritis (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylarthritis, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. LIFMIOR bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

LIFMIOR anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid arthritis. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er u hensigtsmæssig for dig. Hvad enten LIFMIOR anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid arthritis nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan LIFMIOR forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan LIFMIOR nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

LIFMIOR ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
 - Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- Enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR

Tag ikke LIFMIOR:

- hvis du eller dit barn, er allergiske over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i LIFMIOR (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager LIFMIOR.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med LIFMIOR.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge LIFMIOR.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med LIFMIOR. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med LIFMIOR påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på

tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge LIFMIOR.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med LIFMIOR, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med LIFMIOR ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med LIFMIOR er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da LIFMIOR i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
- Patienter med alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
- Børn og voksne, som får LIFMIOR, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
- Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået LIFMIOR eller anden medicin, der virker på samme måde som LIFMIOR, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
- Nogle patienter i behandling med LIFMIOR har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med LIFMIOR. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Latex:** Nålehætten på MYCLIC-pennen er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt lægen før brug af LIFMIOR, hvis nålehætten skal håndteres af, eller LIFMIOR indgives til en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Alkoholmisbrug:** LIFMIOR må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Medicin mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har diabetes eller tager medicin til behandling af diabetes. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis medicin mod sukkersyge, mens du eller barnet får LIFMIOR.

Børn og teenagere

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får LIFMIOR. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får LIFMIOR. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.
- **Betændelse i tarmsystemet (inflammatorisk tarmsygdom):** Der har været rapporter om betændelse i tarmsystemet hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis (JIA) (børnegigt), som behandles med LIFMIOR. Fortæl lægen, hvis barnet får mavekrampes eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen.

LIFMIOR må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med LIFMIOR

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin eller har brugt det for nylig (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge LIFMIOR sammen med medicin, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget LIFMIOR under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget LIFMIOR under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget LIFMIOR eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for misdannelser, hvis moderen havde taget LIFMIOR under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn. Det er vigtigt, at du fortæller læger og andre sundhedspersoner, at du har taget LIFMIOR under graviditeten, inden dit spædbarn vaccineres (for mere information, se afsnit 2 "Vaccinationer").

Kvinder i LIFMIOR-behandling må ikke amme, da LIFMIOR passerer over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af LIFMIOR forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage LIFMIOR

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Hvis du føler, at virkningen af LIFMIOR er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Du har fået en recept på LIFMIOR i styrken 50 mg. Der findes en styrke på 25 mg LIFMIOR til doser på 25 mg.

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af LIFMIOR.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage LIFMIOR, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af LIFMIOR-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Dosering til børn og teenagere

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af LIFMIOR (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 25 mg per dosis) to gange om ugen, eller 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen. Hvis LIFMIOR ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisninger i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

LIFMIOR indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

LIFMIOR kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Detaljeret vejledning om injektion af LIFMIOR findes i afsnit 7, "Brug af MYCLIC fyldt pen til at injicere LIFMIOR". Bland ikke LIFMIOR opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage LIFMIOR skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget LIFMIOR:

Hvis du har anvendt mere LIFMIOR, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid medicinæsken også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere LIFMIOR:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at injicere din medicin på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage LIFMIOR:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere LIFMIOR. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadesstuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret.
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder.
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog føre på en allergisk reaktion over for LIFMIOR, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blødn.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller svimmelhed, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af ankler, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blålig farvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadesstuen på det nærmeste hospital.

Nedensående bivirkninger for LIFMIOR er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **M meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen). Reaktioner på injektionsstedet (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling). Nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som havde været brugt før.

- **Almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer):
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer):
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjerter svigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller),

lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig).

- **Sjælden** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 personer):
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), melanom (en form for hudkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmærven), tuberkulose, hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose) inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig').
- **Meget sjælden** (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 personer):
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndsliggende data):
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Overaktivisering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiveringssyndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Bivirkninger hos børn og teenagere

Bivirkninger hos børn og teenagere svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og på MYCLIC fyldt pen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfrys.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når pennen er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 15-30 minutter på, at LIFMIOR-injektionsvæsken i pennen opnår stuetemperatur**. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

LIFMIOR kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor LIFMIOR tages ud af køleskabet, og den dato, hvor LIFMIOR skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i pennen ved at se gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for LIFMIOR. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LIFMIOR indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hver MYCLIC fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

LIFMIOR leveres som en injektionsvæske til injektion i en fyldt pen (MYCLIC). MYCLIC pennen indeholder en klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun opløsning til injektion. Hver pakke indeholder 2, 4 eller 12 penne og 2, 4 eller 12 alkoholervanter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen :

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

Fremstiller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Basingstoke, PO9 2NG
Hampshire, England
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om LIFMIOR, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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 613 365 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Pfizer hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 331 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brug af MYCLIC fyldt pen til at injicere LIFMIOR

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

Indledning

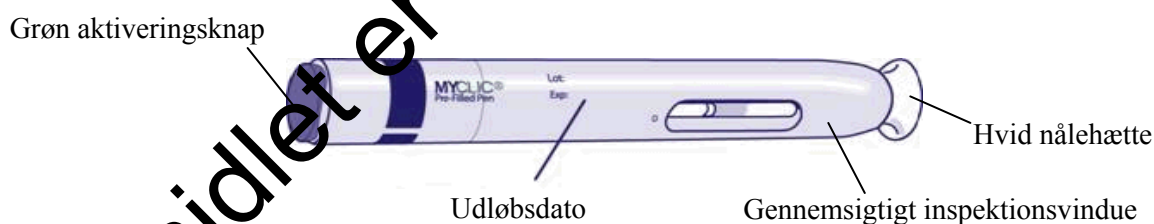
- Trin 1: Forberedelse til injektion af LIFMIOR**
- Trin 2: Valg af injektionssted**
- Trin 3: Injektion af LIFMIOR-injektionsvæsken**
- Trin 4: Bortskaffelse af den brugte MYCLIC pen**

Indledning

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan MYCLIC pennen bruges til injektion af LIFMIOR. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge eller sygeplejerske vil instruere dig i, hvordan du skal injicere. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan MYCLIC pennen bruges korrekt. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis du har nogen spørgsmål omkring injektionen.

Billede

MYCLIC fyldt pen



Trin 1: Forberedelse til injektion af LIFMIOR

Valg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade.

Saml de ting du skal bruge til injektionen og læg dem på den valgte arbejdsflade:

- a. En MYCLIC fyldt pen og en alkoholserviet (tages fra æsken med penne i køleskabet). Ryst ikke pennen.
- b. Et stykke vat eller gaze.

3. **Kontroller udløbsdatoen (måned/år) på pennen.** Anvend ikke pennen, hvis datoen er overskredet. Kontakt apoteket for hjælp.

- i. Kontroller injektionsvæsken i pennen gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for LIFMIOR. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for at få hjælp.

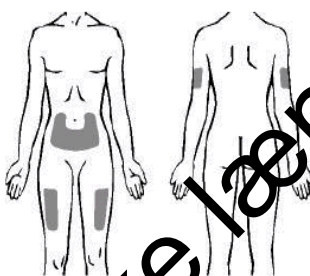
Lad den hvide nålehætte blive siddende på pennen og vent ca. 15-30 minutter til LIFMIOR-injektionsvæsken i pennen har opnået stuetemperatur. Det kan gøre injektionen mere behagelig for dig, hvis du lader injektionsvæsken opnå stuetemperatur. LIFMIOR må ikke opvarmes på nogen anden måde. **Pennen må aldrig efterlades inden for børns syns- og rækkevidde.**

Læs trin 2 (neden for), mens du venter på, at pennen opnår stuetemperatur, og vælg et injektionssted.

Trin 2: Valg af injektionssted (se billede 2)

- Det anbefalede injektionssted er foran midt på lårene. Hvis du foretrækker det, kan du alternativt bruge maveregionen, men du skal vælge et område, der er mindst 5 cm fra navlen. Hvis det er en anden person, der injicerer, kan bagsiden af overarmene også bruges.

Billede 2

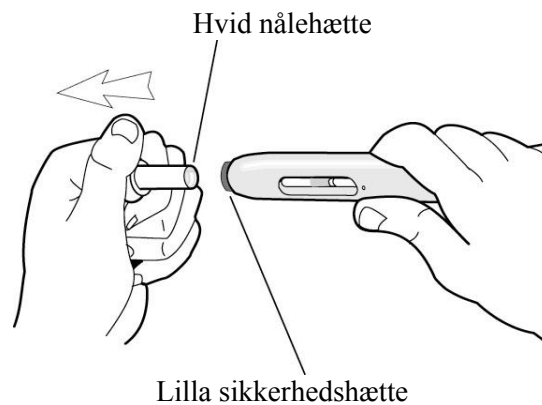


- Hver injektion skal gives mindst 5 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke injicere på et område, hvor huden er øm, stød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. (Det kan være en god ide at registrere eksempelvis i kalenderdagbogen, hvor du tidligere har injiceret).
- Hvis du har psoriasis, bør du undgå at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skævede.

Trin 3: Injektion af LIFMIOR-injektionsvæsken

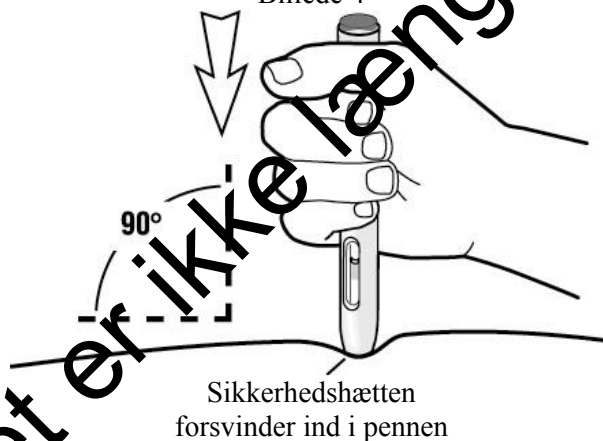
- Efter at have ventet ca. 15-30 minutter på at injektionsvæsken i pennen har opnået stuetemperatur, skal du vaske hænder med vand og sæbe.
 - Rør injektionsområdet af med en alkoholserviet med cirkulære bevægelser og lad det tørre. Rør ikke dette område igen før injektionen.
- Tag pennen op og fjern den hvide nålehætte ved at trække den lige af (se billede 3). For at undgå at nålen i pennen bliver beskadiget, må den hvide nålehætte ikke bøjes eller vrides, når den tages af, og du må ikke sætte den på igen, når først den er taget af. Efter at nålehætten er taget af, kan man se en lille sikkerhedshætte, der beskytter nålen. Nålen vil forblive beskyttet inde i pennen, indtil pennen aktiveres. Brug ikke pennen, hvis du taber den, efter nålehætten er taget af.

Billede 3



- Hvis du klemmer let om huden omkring injektionsstedet mellem tommel- og pegefinger på den frie hånd, gør det injektionen lettere og mere behagelig.
- Hold pennen i en ret vinkel (90°) mod injektionsstedet. Pres den åbne ende af pennen fast ned mod huden, så nålens sikkerhedshætte presses helt ind i pennen. En lille hulning vil kunne ses i huden (se billede 4). Pennen kan kun aktiveres, når sikkerhedshætten er presset helt ind i pennen.

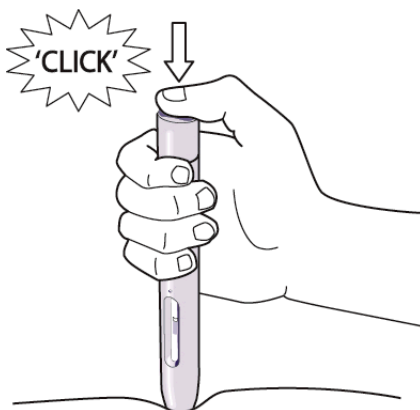
Billede 4



- Mens pennen presses fast mod huden for at sikre, at sikkerhedshætten er presset helt ind i pennen, skal du trykke med tommelfingeren midt på **den grønne aktiveringsknop** øverst på pennen for at begynde injektionen (se billede 5). Når du trykker midt på knappen, vil du høre et klik. **Fortsæt med at holde pennen fast mod huden, indtil du hører endnu et klik**, eller indtil der er gået 10 sekunder fra første klik (alt efter hvad der kommer først).

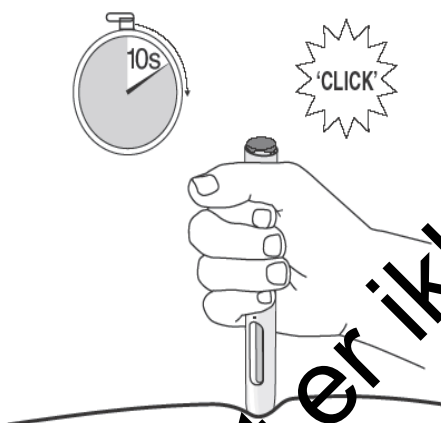
Bemærk: Hvis du ikke kan injicere som beskrevet, skal du presse pennen fastere mod huden og trykke på den grønne knap igen.

Billede 5

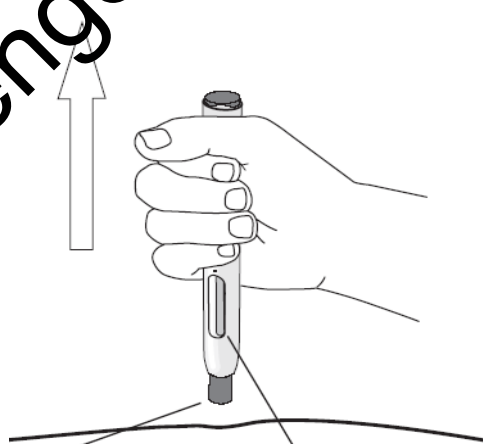


- Injektionen er færdig, når det andet klik lyder (eller efter at der er gået 10 sekunder) (se billede 6). Du kan nu tage pennen væk fra huden (se billede 7). Når du løfter pennen, vil den lille sikkerhedshætte automatisk komme frem og dække nålen.

Billede 6



Billede 7

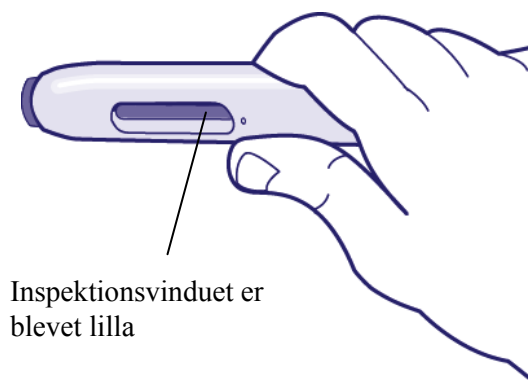


Lilla sikkerhedshætte
dækker nålen

Inspektionsvindue er
blevet lille

- Inspektionsvinduet i pennen skal nu være helt lille som tegn på at injektionen er udført korrekt (se billede 8). Hvis vinduet ikke er helt lille, skal du spørge lægen, sygeplejersken eller apoteket om hjælp, da pennen muligvis ikke har injiceret al LIFMIOR-injektionsvæsken. Lad være med at bruge pennen igen, og brug ikke en anden pen uden at aftale det med lægen, sygeplejersken eller apoteket.

Billede 8



- Hvis der kommer lidt blødning på injektionsstedet, kan du trykke et stykke vat eller gaze mod injektionsstedet i 10 sekunder. Gnub ikke på injektionsstedet.

Trin 4: Bortskaffelse af den brugte MYCLIC pen

- Pennen er kun til engangsbrug - den må **ALDRIG** genbruges. Bortskaf den brugte pen som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek. Forsøg ikke at sætte nålletten på pennen igen.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til LIFMIOR.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

LIFMIOR 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug Etanercept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med LIFMIOR.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret LIFMIOR til et barn, som du har ansvar for. Lad være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som barnet, du har ansvar for, har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

Oplysningerne i denne indlægsseddel er opdelt i de følgende 7 afsnit:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR
3. Sådan skal du tage LIFMIOR
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR

1. Virkning og anvendelse

LIFMIOR er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). LIFMIOR virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med den sygdom, som barnet, du har ansvar for, har.

LIFMIOR ordineres til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

af følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- Enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.

- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor responset på lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkeligt, eller du ikke har kunnet anvende dem.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage LIFMIOR

Tag ikke LIFMIOR:

5. hvis dit barn er allergisk over for etanercept eller nogle af de andre indholdsstoffer i LIFMIOR (angivet i afsnit 6). Hvis barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR og du skal straks kontakte lægen.
6. hvis barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
7. hvis barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager LIFMIOR.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere LIFMIOR, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge barnets behandling med LIFMIOR.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om barnet har infektioner, efter at barnet er kommet op med at bruge LIFMIOR.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med LIFMIOR. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med LIFMIOR påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i et 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis barnet får symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks kontakte lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis barnet har, eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før barnet påbegynder behandling med LIFMIOR. Behandling med LIFMIOR kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge LIFMIOR.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med LIFMIOR, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller blegthed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en potentiel livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med LIFMIOR ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet og øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmargen (transversel myelitis). Lægen vil afgøre om behandling med LIFMIOR er hensigtsmæssig.

- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis barnet lider af hjerteinsufficiens, da LIFMIOR i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
- Patienter med alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle lymfom.
- Børn og voksne, som får LIFMIOR, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
- Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået LIFMIOR eller anden medicin, der virker på samme måde som LIFMIOR, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
- Nogle patienter i behandling med LIFMIOR har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med LIFMIOR. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** LIFMIOR må ikke bruges til behandling af hepatitis i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** LIFMIOR anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, en sjælden betændelsessygdom. Hvis barnet lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Medicin mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis barnet har diabetes eller tager medicin til behandling af diabetes. Lægen kan beslutte, at barnet skal have en mindre dosis medicin mod sukkersyge, mens barnet får LIFMIOR.

Børn og teenagere

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får LIFMIOR. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får LIFMIOR. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.
- **Betændelse i tarmsystemet (inflammatorisk tarmsygdom):** Der har været rapporter om betændelse i tarmsystemet hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis (JIA) (børnegigt), som behandles med LIFMIOR. Fortæl lægen, hvis barnet får mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen.

LIFMIOR må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret arthritis eller psoriasisgigt under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med LIFMIOR

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin eller har brugt det for nylig (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også medicin, som ikke skal købes på recept. Barnet bør ikke bruge LIFMIOR sammen med medicin, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

LIFMIOR bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget LIFMIOR under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget LIFMIOR under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget LIFMIOR eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for

misdannelse, hvis moderen havde taget LIFMIOR under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn. Det er vigtigt, at du fortæller læger og andre sundhedspersoner, at du har taget LIFMIOR under graviditeten, inden dit spædbarn vaccineres (for mere information, se afsnit 2 "Vaccinationer").

Kvinder i LIFMIOR-behandling må ikke amme, da LIFMIOR passerer over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af LIFMIOR forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage LIFMIOR

Dosering til børn og teenagere

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Hvis du føler, at virkningen af LIFMIOR er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil sørge for, at du får detaljeret vejledning om tilberedelse og måling af den dosis, der passer til barnet.

Hætteglasset med 10 mg er beregnet til børn, der har fået ordineret en dosis på 10 mg eller mindre. Hvert hætteglas bør kun anvendes til én dosis til én patient, og al overskydende medicin skal kasseres.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 25 mg per dosis) to gange om ugen, eller 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg LIFMIOR per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen. Hvis LIFMIOR ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

LIFMIOR indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

LIFMIOR kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Pulveret skal opløses før brug. **Detaljeret vejledning om tilberedning og injektion af LIFMIOR findes i afsnit 7 – "Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR".** Bland ikke LIFMIOR-løsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage LIFMIOR skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget LIFMIOR

Hvis du har anvendt mere LIFMIOR, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid medicinæsken også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere LIFMIOR

Hvis du glemmer en dosis, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at injicere medicinen på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det, før dagen hvor næste injektion skal gives, må du ikke give barnet en dobbeltdosis (2 doser på samme dag) som erstatning for en glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage LIFMIOR

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stoppes.

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder hos barnet, må du ikke give barnet mere LIFMIOR. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadesstuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvis barnet har nogen af ovennævnte symptomer, kan han/hun have en allergisk reaktion over for LIFMIOR, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du bemærker noget af følgende, kan barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, sløvhed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på barnets hud eller led.
- Tegn på **blødsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af barnets negle eller rundt om barnets læber.

Tegn på kræft. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.

- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv i kroppen), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for LIFMIOR er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktionen på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen). Reaktionen på injektionsstedet (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling). Nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som havde været brugt før.
- **Almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer):
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistof dannelse).
- **Ikke almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer):**
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjerteinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig).
- **Sjælden** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 personer):
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), melanom (en form for hudkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådformede gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med metotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuder (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter som også får behandling med metotrexat er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig').
- **Meget sjælden** (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 personer):
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndenværende data):
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Bivirkninger hos børn og teenagere

Bivirkninger hos børn og teenagere svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan

også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Før LIFMIOR klargøres, kan LIFMIOR opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. LIFMIOR skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor LIFMIOR tages ud af køleskabet, og den dato, hvor LIFMIOR skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet). Den nye udløbsdato må ikke overskride udløbsdatoen noteret på den ydre karton.

Efter tilberedning af LIFMIOR-injektionsvæsken anbefales det at bruge den med det samme. Injektionsvæsken kan dog anvendes i op til 6 timer, når den opbevares ved højst 25 °C.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler. Opløsningen skal være klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LIFMIOR indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hvert hætteglas LIFMIOR 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug indeholder 10 mg etanercept. Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 10 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: Pulver: Mannitol (E421), saccharose og trometamol
Solvens: Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

LIFMIOR pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug leveres som et hvidt pulver og solvens til opløsning til injektion (pulver til injektion). Hver pakke indeholder 4 hætteglas, 4 færdige injektionssprøjter med solvens 4 kanyler, 4 hætteglasadaptorer og 8 alkoholservietter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen :

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

Fremstiller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om LIFMIOR, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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 FPE, 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 34461

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 80

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

7. Vejledning til tilberedning og indgivelse af LIFMIOR

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

- a. Indledning
- b. Forberedelse til injektion
- c. Forberedelse af LIFMIOR dosis til injektion
- d. Tilsætning af solvens
- e. Optrækning af LIFMIOR injektionsvæsken fra hætteglasset
- f. Placering af kanylen på sprøjten
- g. Valg af injektionssted
- h. Forberedelse af injektionssted og injektion af LIFMIOR injektionsvæsken
- i. Bortskaffelse af udstyr

a. Indledning

Nedensående vejledning forklarer, hvordan man skal tilberede og injicere LIFMIOR. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Dit barns læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig om, hvordan man giver en injektion, og hvilken mængde der skal gives til barnet. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal tilberede injektionsvæsken og injicere.

Denne injektion må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte eller hætteglas. Se pkt. 5 vedrørende vejledning i opbevaring af LIFMIOR.

b. Forberedelse til injektion

- Vask hænderne grundigt.
- Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade.

- Dosisbakken skal indeholde nedenstående ting (hvis dette ikke er tilfældet, skal du ikke benytte dosisbakken, men i stedet kontakte dit apotek). Brug kun de ting, der er angivet. Brug **IKKE** en anden sprøjte.

1 LIFMIOR hætteglas

1 Fyldt injektionssprøjte indeholdende klar, farveløs solvens (vand til injektionsvæsker)

1 kanyle

1 adapter

2 alkoholservietter

- Kontroller udløbsdatoen på både glassets og sprøjtes mærkat. Du må ikke bruges efter den angivne måned og år.

c. Forberedelse af LIFMIOR dosis til injektion

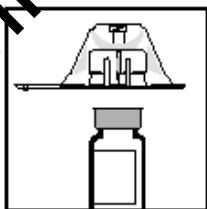
- Tag indholdet ud af bakken.
- Fjern plastikhætten fra LIFMIOR-hætteglasset (se billede 1). Fjern **IKKE** den gra prop eller aluminiumsringen rundt om hætteglassets top.

Billede 1

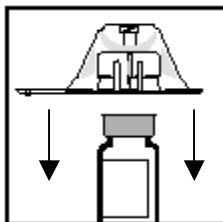


- Brug en ny alkoholserviet til at rense den gra prop på LIFMIOR-hætteglasset. Efter rengøring må du ikke berøre proppen med fingrene eller lade den berøre nogen anden overflade.
- Stil hætteglasset lodret på en ren, plan overflade.
- Fjern papirbagsiden fra adapteræskan.
- Placer adapteren på toppen af LIFMIOR hætteglasset, mens den stadig er i plastikbeholderen, så spidsen på adapteren er placeret midt i den markerede cirkel på toppen af hætteglassets prop (se billede 2).
- Hold hætteglasset fast på en plane overflade med den ene hånd. Med den anden hånd presses **FAST NED** på adapterbeholderen, indtil det kan mærkes, at adapterspidsen trænger igennem hætteglassets prop, og **FØLES OG HØRES AT ADAPTERKRAVEN KLIKKER PÅ PLADS** (se billede 3). **Pres IKKE** adapteren skævt ned (se billede 4). Det er vigtigt, at adapterspidsen trænger fuldstændigt igennem proppen på hætteglasset.

Billede 2

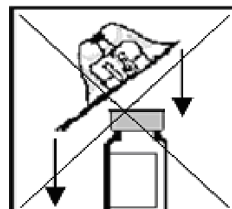


Billede 3



KORREKT

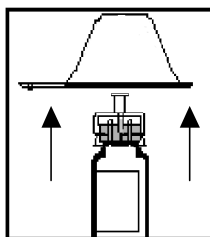
Billede 4



FORKERT

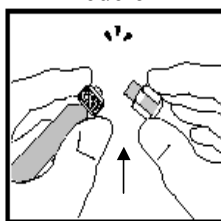
- Hold hætteglasset i den ene hånd og fjern plastikbeholderen fra adapteren (se billede 5).

Billede 5



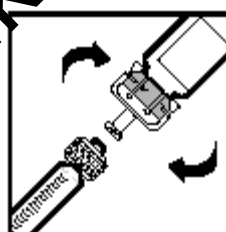
- Fjern gummibeskyttelseshætten fra sprøjtens spids ved at brække den hvide hætte af langs perforeringen. Dette gøres ved at holde på kraven af den hvide hætte samtidig med at man tager fat om den hvide hætte med den anden hånd og bøjer den op og ned, indtil den brækker af (se billede 6). Fjern IKKE den hvide krave, som stadig sidder på sprøjten.

Billede 6



- Brug ikke sprøjten, hvis perforeringen mellem spidsen og kraven allerede er brudt. Begynd igen med en anden dosisbakke.
- Hold på selve glasset på sprøjten (ikke den hvide krave) med den ene hånd og adapteren (ikke hætteglasset) med den anden. Saml sprøjten og adapteren ved at sætte spidsen ind i åbningen og dreje med uret, indtil den sidder helt fast (se billede 7).

Billede 7

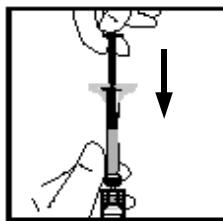


d. Tilsætning af solvens

- Hold hætteglasset lodret på den plane overflade og skub stemplet MEGET LANGSOMT ind, indtil al solvens er i hætteglasset. Det vil hjælpe med til at reducere dannelse af luftbobler (se billede 8).

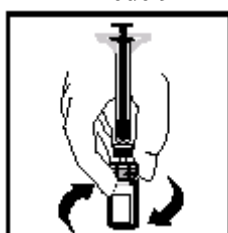
Når solvensen er tilsat til LIFMIOR, kan stemplet bevæge sig opad af sig selv. Dette skyldes lufttryk og betyder ikke noget.

Billede 8



- Mens sprøjten stadig sidder fast, bevæges hætteglasset med cirkelformede bevægelser et par gange, således at pulveret opløses (se billede 9). Ryst IKKE hætteglasset. Vent indtil alt pulveret er opløst (tager normalt under 10 min.). Opløsningen skal være klar og farveløs til svagt gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Der kan stadig være hvidt skum i hætteglasset – dette er normalt. LIFMIOR må IKKE benyttes, hvis pulveret i glasset ikke er opløst i løbet af 10 minutter. Begynd igen med en anden dosisbakke.

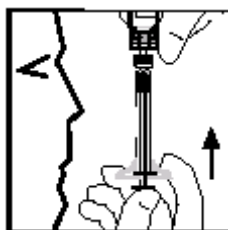
Billede 9



e. **Optrækning af LIFMIOR injektionsvæsken fra hætteglasset**

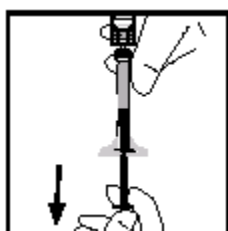
- Lægen eller hans/hendes assistent skal have instrueret dig i den korrekte mængde injektionsvæske, der skal trækkes ud af hætteglasset. Hvis lægen ikke har givet dig denne instruktion, skal du kontakte ham/hende.
- Mens sprøjten stadig sidder i hætteglasset og adapteren, holdes hætteglasset på hovedet i øjenhøjde. Skub stemplet helt ind i sprøjten (se billede 10).

Billede 10



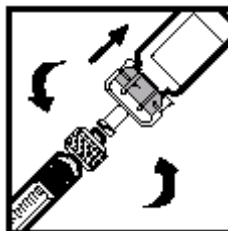
- Træk så langsomt stemplet tilbage for at trække væsken ind i sprøjten (se billede 11). Træk kun den mængde væske ud, som barnets læge har anvist. Efter at have trukket LIFMIOR ud af hætteglasset kan der være noget luft i sprøjten. Det betyder ikke noget, da luften vil blive fjernet på et senere tidspunkt.

Billede 11



- Hold hætteglasset på hovedet og skru sprøjten af adapteren ved at dreje den mod uret (se billede 12).

Billede 12

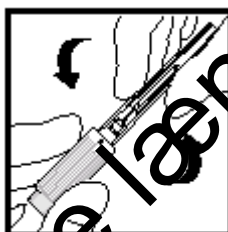


- Stil den fyldte sprøjte på en ren, plan overflade. Pas på at spidsen ikke rører ved noget. Pas på ikke at skubbe stemplet nedad.

f. Placering af kanylen på sprøjten

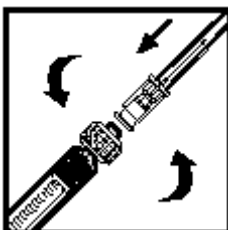
- Kanylen ligger i en plastikbeholder for at holde den steril.
- For at åbne plastikbeholderen holdes den korte, brede ende i én hånd. Sæt den anden hånd på den lange del af beholderen.
- For at bryde forseglingen bøjes den længste ende ned og op, indtil den brækker (se billede 13).

Billede 13



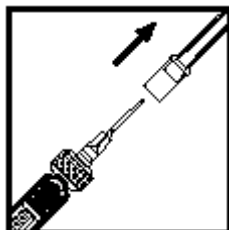
- Når forseglingen er brudt, fjernes den korte, brede ende af plastikbeholderen.
- Kanylen bliver siddende i den lange del af pakningen.
- Hold kanylen og beholderen i én hånd, tag sprøjten op og sæt sprøjtespidsen ind i kanyleåbningen.
- Sæt sprøjten fast til kanylen ved at dreje med uret, indtil den sidder fast (se billede 14).

Billede 14



- Fjern kanylehætten ved at trække den lige af med et fast tag, og sørg for ikke at berøre kanylen, og for at kanylen ikke berører nogen anden overflade (se billede 15). Vær omhyggelig med ikke at bøje eller vride hætten, når den trækkes af, så nålen ikke bliver beskadiget.

Billede 15



- Hold sprøjten lodret og fjern eventuelle luftbobler ved langsomt at støde til stemplet indtil luftboblerne er væk (se billede 16).

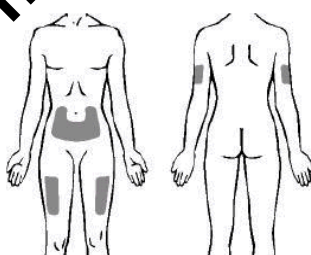
Billede 16



g. Valg af injektionssted

- De tre anbefalede injektionssteder for LIFMIOF omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven, undtagen i et område på 5 cm omkring navet; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 17). Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.

Billede 17

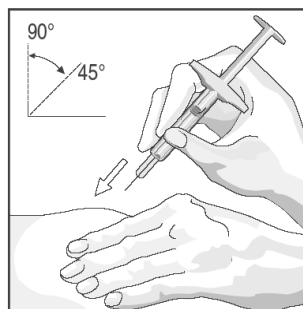


- Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektion skal gives mindst 3 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. (Det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner). Hvis barnet har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis hudlæsioner").

h. Forberedelse af injektionssted og injektion af LIFMIOR injektionsvæsken

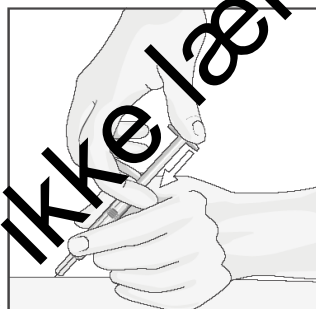
- Tør området, hvor LIFMIOR skal injiceres, af med en ny alkoholserviet med cirkulære bevægelser. RØR IKKE dette område igen før injektionen.
- Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
- Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem 45° og 90° (se billede 18). Efter erfaring med injektionerne vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for barnet. Vær forsigtig med ikke at presse nålen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.

Billede 18



Når nålen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes kanylen i nærheden af udgangspunktet for at stabilisere den. Pres så stemplet ind for at injicere al injektionsvæsken med en **langsom** og jævn hastighed (se billede 19).

Billede 19



- Når sprøjten er tom, skal du trække kanylen ud af huden og sørge for at holde den i den samme vinkel, som da du førte den ind.
- Pres et stykke vat over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme let blødning. Du må IKKE gnubbe på injektionsstedet. Brug af bandage efter ønske.

i. Bortskaffelse af udstyr

- Sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Bortskaf kanyle og sprøjte som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til LIFMIOR.