

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Etanercept.

Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH₂- und CH₃-Regionen, nicht aber die CH₁-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist weiß. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

LIFMIOR ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.

LIFMIOR kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden.

LIFMIOR ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

LIFMIOR reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrit bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.

LIFMIOR wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. LIFMIOR verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.

Axiale Spondyloarthritis

Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS])

Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben.

Plaque-Psoriasis

Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LIFMIOR sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew, der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis, der Plaque-Psoriasis oder der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen verfügt. LIFMIOR-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

LIFMIOR ist in den Stärken 10 mg, 25 mg und 50 mg erhältlich.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR. Alternativ dazu zeigte sich, dass 50 mg LIFMIOR, einmal wöchentlich gegeben, sicher und wirksam sind (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR oder einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR.

Für alle oben genannten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht angesprochen haben, sollte eine Fortführung der Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene LIFMIOR-Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Die Behandlung mit LIFMIOR sollte bis zum Erreichen der Remission für bis zu 24 Wochen fortgesetzt werden. Für einige erwachsene Patienten kann eine Fortführung der Therapie über 24 Wochen hinaus angebracht sein (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Behandlung mit LIFMIOR indiziert ist, sollte die gleiche Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg betragen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung sowie die Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen LIFMIOR-Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis). Bei Patienten, die nach 4 Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Für die Verabreichung an Kinder mit JIA und einem Gewicht unter 25 kg kann die Durchstechflasche mit der Stärke 10 mg besser geeignet sein.

Es wurden keine formalen klinischen Studien an Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende Sicherheitsdaten aus einem Patientenregister legen jedoch nahe, dass bei einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 0,8 mg/kg das Sicherheitsprofil bei Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren demjenigen bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Jahren und älter ähnlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 2 Jahren in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine erneute Behandlung mit LIFMIOR indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis

zu maximal 50 mg pro Dosis) betragen.

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird als subkutane Injektion verabreicht. LIFMIOR Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss vor der Anwendung in 1 ml Lösungsmittel aufgelöst werden (siehe Abschnitt 6.6).

Eine umfassende Anleitung zur Zubereitung und Anwendung der gebrauchsfertigen LIFMIOR-Lösung in der Durchstechflasche wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“ gegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Sepsis oder Risiko einer Sepsis

Eine Behandlung mit LIFMIOR sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname sowie die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte protokolliert (oder eingetragen) werden.

Infektionen

Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit LIFMIOR auf Infektionen hin untersucht werden, wobei die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Etanercept mit ca. 70 Stunden (von 7 bis 300 Stunden) zu berücksichtigen ist.

Unter Anwendung von LIFMIOR wurden schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen einschließlich invasiver Pilzinfektionen, Listeriose und Legionellose beobachtet (siehe Abschnitt 4.3). Diese Infektionen wurden durch Bakterien, Mykobakterien, Pilze, Viren und Parasiten (einschließlich Protozoen) verursacht. In einigen Fällen, insbesondere bei Pilz- und anderen opportunistischen Infektionen, wurde die Infektion nicht erkannt. Dies führte zu einer Verzögerung einer geeigneten Behandlung und manchmal zum Tod. Bei der Untersuchung auf Infektionen sollte das Risiko für Patienten hinsichtlich relevanter opportunistischer Infektionen (z. B. Exposition gegenüber endemischen Mykosen) in Betracht gezogen werden.

Patienten, die während der LIFMIOR-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von LIFMIOR sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie die Anwendung von LIFMIOR bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder mit Begleiterkrankungen, die Infektionen begünstigen können, wie z. B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes, in Betracht ziehen.

Tuberkulose

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurden Fälle von aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und extrapulmonaler Tuberkulose beobachtet.

Vor Beginn einer Behandlung mit LIFMIOR müssen alle Patienten sowohl auf eine aktive als auch auf eine inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine eingehende Anamnese bezüglich einer Tuberkulosevorerkrankung des Patienten oder möglichen früheren Tuberkulosekontakten sowie bezüglich einer früheren bzw. derzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva einschließen. Bei allen Patienten sollten entsprechende Voruntersuchungen, wie Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests im Patientenpass zu dokumentieren. Verordnende Ärzte sollen die Risiken falsch-negativer Ergebnisse der Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, berücksichtigen.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf eine LIFMIOR-Therapie nicht eingeleitet werden. Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss die Anti-Tuberkulose-Therapie vor der ersten Gabe von LIFMIOR entsprechend nationaler Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer LIFMIOR-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer LIFMIOR-Therapie Symptome auftreten, die auf eine Tuberkulose hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/ Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung wurde bei Patienten berichtet, die zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert waren und gleichzeitig TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, erhielten. Hierunter waren auch Berichte über eine Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Anti-HBc-positiv, aber HBsAg-negativ waren. Vor Einleiten einer LIFMIOR-Therapie sollten die Patienten auf eine HBV-Infektion getestet werden. Für Patienten, bei denen der HBV-Test positiv ausfällt, wird die Vorstellung bei einem Arzt empfohlen, der über Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B verfügt. Vorsicht ist geboten, wenn LIFMIOR bei Patienten angewendet wird, die bereits eine HBV-Infektion hatten. In diesem Fall sollten die Patienten während der gesamten Therapie und noch mehrere Wochen nach der Beendigung auf Krankheitszeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Behandlung von HBV-Infizierten mit antiviraler Therapie und gleichzeitiger Therapie mit TNF-Antagonisten vor. Wenn bei einem Patienten eine HBV-Infektion auftritt, sollte LIFMIOR abgesetzt werden und es sollte eine wirksame antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde von einer Hepatitis-C-Verschlechterung berichtet. Bei Patienten mit einer Hepatitis C in der Anamnese muss LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von LIFMIOR und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit LIFMIOR allein mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie in Zusammenhang gebracht. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird die kombinierte Anwendung von LIFMIOR und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Allergische Reaktionen

Unter der Anwendung von LIFMIOR wurden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Die allergischen Reaktionen schlossen Angioödem und Urtikaria ein; außerdem traten schwerwiegende Reaktionen auf. Bei Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen

sollte die LIFMIOR-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, die Wirtsabwehr von Infektionen und malignen Erkrankungen beeinflussen, da TNF Entzündungsprozesse auslöst und zelluläre Immunreaktionen verändert. In einer Studie mit 49 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Reduktion allergischer Spätreaktionen, eine Verminderung der Immunglobulinspiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt.

2 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelten eine Varizelleninfektion und die Krankheitszeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne Spätfolgen abheilten. Patienten mit einer signifikanten Varizella-Viren-Exposition sollten die LIFMIOR-Behandlung vorübergehend unterbrechen und es sollte eine Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin erwogen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LIFMIOR bei Patienten mit Immunsuppression wurden nicht untersucht.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Solide Tumoren und hämatopoetische maligne Erkrankungen (außer Hautkrebs)

In der Zeit nach Markteinführung wurden Berichte über verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Innerhalb kontrollierter Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von Lymphomen beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten, und das Follow-up von Placebo-Patienten war kürzer als das von Patienten mit einer TNF-Antagonisten-Therapie. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten gemeldet, die mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und langjährig bestehender hochaktiver entzündlicher Erkrankung ist das Grundrisiko für Lymphome und Leukämie erhöht, wodurch die Risikoeinschätzung erschwert wird.

Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder anderen hämatopoetischen malignen Erkrankungen oder soliden Tumoren bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese eine Therapie mit TNF-Antagonisten in Erwägung gezogen wird. Ebenso ist eine Weiterbehandlung bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln, mit Vorsicht abzuwägen.

Nach Markteinführung wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu einem Alter von 21 Jahren), die mit TNF-Antagonisten (Initiierung der Therapie $\leq$ 18 Jahre), einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, maligne Erkrankungen gemeldet, davon einige mit tödlichem Ausgang. Etwa die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die übrigen Fälle repräsentierten ein Spektrum an unterschiedlichen malignen Erkrankungen und schlossen seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit einer Immunsuppression einhergehen, ein. Ein Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen bei mit TNF-Antagonisten behandelten Kindern und Jugendlichen kann nicht ausgeschlossen werden.

Hautkrebs

Bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, wurde über Melanome und nicht melanozytären Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde seit Markteinführung sehr selten über Fälle von Merkelzellkarzinomen berichtet. Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ergab mehr Fälle von NMSC bei mit LIFMIOR behandelten Patienten als bei den Kontrollpatienten – insbesondere bei Patienten mit Psoriasis.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit LIFMIOR verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit LIFMIOR behandelten Patienten vorhanden. In einer doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Woche 4 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die LIFMIOR erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff aufzubauen. Allerdings waren die Titer in der Summe geringgradig niedriger. Einige Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten, die kein LIFMIOR erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

Die Behandlung mit LIFMIOR kann die Bildung von Autoantikörpern hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämie berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Daher sollte LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutdyskrasie (fehlerhafter Blutzusammensetzung) in der Anamnese. Alle Patienten und Eltern/ Pflegepersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort den Arzt aufsuchen sollten, wenn beim Patienten während der LIFMIOR-Therapie Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Diese Patienten sollten umgehend untersucht werden, einschließlich des Differenzialblutbilds; falls hierdurch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist LIFMIOR abzusetzen.

Neurologische Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem gab es selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit LIFMIOR an Patienten mit multipler Sklerose durchgeführt wurden, haben klinische Studien mit anderen TNF-Antagonisten bei Patienten mit multipler Sklerose einen Anstieg der Krankheitsaktivität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder kürzlich neu aufgetretener Entmarkungskrankheit oder bei Patienten, bei denen in Betracht gezogen werden muss, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Entmarkungskrankheit besteht, sollte LIFMIOR daher nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, angewendet werden.

Kombinationsbehandlung

In einer 2-jährigen kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ergaben sich bei der Kombination von LIFMIOR und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Sicherheit. Das Sicherheitsprofil von LIFMIOR, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen LIFMIOR und Methotrexat als Monotherapie verabreicht worden waren. Langzeitstudien zur Bewertung der Sicherheit der Kombinationstherapie dauern an. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von LIFMIOR bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Die Anwendung von LIFMIOR in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder der Lichttherapie zur Behandlung von Psoriasis ist nicht untersucht worden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Basierend auf den pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich; die klinische Erfahrung mit diesen Patienten ist begrenzt.

Kongestive Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte LIFMIOR bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) mit Vorsicht anwenden. Nach Markteinführung gab es Berichte über eine Verschlechterung einer CHF bei mit LIFMIOR behandelten Patienten mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Es gab außerdem selten ($< 0,1\%$) Berichte von neu auftretender CHF, einschließlich CHF bei Patienten ohne bekannte bereits bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung. Einige dieser Patienten waren jünger als 50 Jahre. Zwei groß angelegte klinische Studien zur Anwendung von LIFMIOR bei der Behandlung der CHF wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der CHF bei mit LIFMIOR behandelten Patienten hin.

Alkoholhepatitis

In einer randomisierten placebokontrollierten Phase-II-Studie mit 48 hospitalisierten Patienten, die entweder LIFMIOR oder Placebo zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Alkoholhepatitis erhielten, war LIFMIOR nicht wirksam und die Mortalitätsrate nach 6 Monaten war bei mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher. Daher darf LIFMIOR nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkoholhepatitis angewendet werden. Ärzte sollten LIFMIOR mit Vorsicht bei Patienten anwenden, die auch an mittelschwerer bis schwerer Alkoholhepatitis leiden.

Wegener-Granulomatose

Die Ergebnisse einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 89 erwachsenen Patienten, die zusätzlich zu ihrer laufenden Standardtherapie (einschließlich Cyclophosphamid oder Methotrexat und Glukokortikoiden) für die mediane Dauer von 25 Monaten mit LIFMIOR behandelt wurden, zeigten nicht, dass LIFMIOR eine wirksame Behandlungsoption der Wegener-Granulomatose ist. Die Inzidenz verschiedener maligner Erkrankungen, die nicht die Haut betreffen, war bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. LIFMIOR wird zur Behandlung der Wegener-Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetesbehandlung

Nach Einleitung einer LIFMIOR-Therapie bei Patienten unter gleichzeitiger medikamentöser Diabetesbehandlung wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, die bei einigen dieser Patienten die Reduktion der Anti-Diabetes-Medikation erforderlich machten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den Phase-III-Studien zur rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und zum Morbus Bechterew wurde bei LIFMIOR-Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt kein Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender Infektionen beobachtet. Trotzdem ist Vorsicht bei der Behandlung älterer Patienten geboten, und es sollte besonders auf das Auftreten von Infektionen geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, soweit möglich, vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltenden Impfeempfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD) und Uveitis bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über IBD und Uveitis (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und LIFMIOR behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit LIFMIOR oder mit Anakinra behandelt wurden (historische Daten) eine höhere Anzahl schwerwiegender Infektionen beobachtet.

Außerdem wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit erwachsenen Patienten, die Methotrexat als Basistherapie erhielten, beobachtet, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7 %) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Zudem zeigte die Kombination von LIFMIOR und Anakinra keinen zusätzlichen klinischen Nutzen und wird deshalb nicht empfohlen.

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung mit Sulfasalazin

In einer klinischen Studie erhielten erwachsene Patienten übliche Sulfasalazin-Dosen und zusätzlich LIFMIOR. Im Vergleich zu den nur mit LIFMIOR bzw. Sulfasalazin behandelten Patientengruppen kam es bei Patienten in der Kombinationsgruppe zu einem statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Sulfasalazin in Betracht ziehen.

Keine Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von LIFMIOR und Glukokortikoiden, Salicylaten (Ausnahme Sulfasalazin), nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine Wechselwirkungen festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen.

In Studien wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Methotrexat, Digoxin oder warfarin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der LIFMIOR-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode in Betracht ziehen, um das Entstehen einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Die Auswirkungen von Etanercept auf den Schwangerschaftsausgang wurden in zwei Kohorten-Beobachtungsstudien untersucht. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde (n = 370), verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (n = 164) (adjustierte Odds Ratio 2,4, 95%-KI: 1,0–5,5). Die Arten schwerer Geburtsfehler entsprachen denen, die auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten berichtet werden, wobei ein bestimmtes Muster von Anomalien nicht erkennbar war. Es wurde keine Änderung der Rate an spontanen Aborten, Totgeburten oder weniger schweren Missbildungen beobachtet. In einer anderen Register-Beobachtungsstudie in mehreren Ländern, in der das Risiko für einen

ungünstigen Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit Exposition gegenüber Etanercept in den ersten 90 Tagen der Schwangerschaft (n = 425) verglichen wurde mit Frauen mit Exposition gegenüber nicht-biologischen Arzneimitteln (n = 3.497), wurde kein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler gefunden (nicht bereinigte Odds Ratio [OR] = 1,22, 95%-KI: 0,79–1,90; adjustierte OR = 0,96, 95%-KI: 0,58–1,60 nach Adjustierung für Land, Erkrankung der Mutter, Parität, Alter der Mutter und Rauchen in der Frühschwangerschaft). In dieser Studie zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für weniger schwere Geburtsfehler, Frühgeburten, Totgeburten oder Infektionen im ersten Lebensjahr bei Säuglingen von Müttern mit Exposition gegenüber Etanercept in der Schwangerschaft. LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit LIFMIOR behandelt wurden. Die klinische Auswirkung hiervon ist nicht bekannt, jedoch können die Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Im Allgemeinen wird eine Gabe von Lebendimpfstoffen an Säuglinge für einen Zeitraum von 16 Wochen nach der letzten LIFMIOR-Dosis der Mutter nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen Berichte vor, dass Etanercept nach subkutaner Gabe beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten ging Etanercept nach subkutaner Gabe in die Milch über und konnte im Serum der Jungtiere nachgewiesen werden. Da Immunglobuline, wie auch viele andere Arzneimittel, in die Muttermilch übergehen können, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit LIFMIOR zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Rötung und Blutung an der Einstichstelle), Infektionen (wie Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Blasenentzündungen und Hautinfektionen), allergische Reaktionen, Entwicklung von Autoantikörpern, Juckreiz und Fieber.

Außerdem wurden für LIFMIOR schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie LIFMIOR, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann das körpereigene Abwehrsystem gegen Infektionen und Krebs beeinflussen. Schwerwiegende Infektionen betreffen weniger als 1 von 100 mit LIFMIOR behandelte Patienten. Die Berichte schlossen Infektionen und Sepsis mit tödlichem und lebensbedrohlichem Verlauf ein. Außerdem wurden verschiedene maligne Erkrankungen unter der Anwendung von LIFMIOR berichtet, einschließlich Brust-, Lungen-, Haut- und Lymphdrüsen(Lymphom)-krebs.

Ferner wurden schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen berichtet. Diese schließen seltene Fälle von Panzytopenie und sehr seltene Fälle von aplastischer Anämie ein. Bei der Anwendung von LIFMIOR wurden selten zentrale und sehr selten periphere demyelinisierende Ereignisse beobachtet. Es gab seltene Fälle von Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Vaskulitis.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion)*		Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Entzündung des Unterhautgeweb- es [z. B. Erysipel], bakterielle Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*	Tuberkulose, opportunistische Infektion (einschließlich invasiver Pilz- Protozoen-, Bakterien- , atypischer Mykoplasmen- und Virusinfektionen sowie Legionellose)*		Hepatitis B- Virus- Reaktivierung, Listeriose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht- melanozytärer Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.4)	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4), Lymphom, Leukämie		Merkelzell- karzinom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozyto- penie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie*	Aplastisch- e Anämie*	Histiozytose hämophago- zytisch (Makrophagen- aktivierungs- syndrom)*
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes), Bildung von Autoanti- körpern*	Vaskulitis (einschließlich Anti- Neutrophilen- zytoplasmatische- Antikörper- positive Vaskulitis)	Schwere allergische/ anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Broncho- spasmus), Sarkoidose		Verschlechte- rung der Symptome einer Dermato- myositis

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems				Entmyelinisierende Prozesse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4), periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré- Syndrom, chronisch- entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Anfälle		
Augenerkran- kungen			Erhöhte, Skleritis			
Herzerkrankun- gen			Verschlechte- rung einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Erstmanifestation einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*		
Leber- und Gallenerkran- kungen			Erhöhte Leberenzyme*	Autoimmunhepatitis*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Psoriasis (einschließlich Erstmanifesta- tion oder Verschlechte- rung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen), Urtikaria, psoriasisartiger Hautausschlag	Stevens-Johnson- Syndrom, kutane Vaskulitis (einschließlich Hypersensibili- tätsskulptitis), Erythema multiforme, lichenoid Reaktionen	Toxisch- epidermal e Nekrolyse	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen				Kutaner Lupus erythematoses, subakuter kutaner Lupus erythematoses, Lupus-ähnliches Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*	Pyrexie				

* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Bei 4.114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren mit LIFMIOR behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten 129 neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Raten und Inzidenzen waren den für die untersuchte Population zu erwartenden ähnlich. Insgesamt wurden in klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren bei 240 mit LIFMIOR behandelten, an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten 2 maligne Erkrankungen gemeldet. In klinischen Studien, die in einem Zeitraum von mehr als 2 Jahren mit 351 an Morbus Bechterew erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten durchgeführt worden sind, wurden 6 maligne Erkrankungen gemeldet. In doppelblinden und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren traten in einer Gruppe von 2.711 mit LIFMIOR behandelten Plaque-Psoriasis-Patienten 30 maligne Erkrankungen und 43 Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs auf.

In klinischen Studien wurden in einer Gruppe von 7.416 an rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Psoriasis erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten 18 Lymphome gemeldet.

Berichte über verschiedene Malignome (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) wurden ebenfalls in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Vergleich zu Placebo traten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die mit LIFMIOR behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (36 % vs. 9 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten gewöhnlich innerhalb des 1. Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa 3 bis 5 Tagen zurück. In den meisten Fällen wurden die Reaktionen an der Injektionsstelle in der LIFMIOR-Behandlungsgruppe nicht behandelt. Die Mehrheit der behandelten Patienten erhielt topische Präparate, wie z. B. Kortikosteroide oder orale Antihistaminika. Des Weiteren kam es bei einigen Patienten zu „Recall“-Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Hautreaktionen an der zuletzt verwendeten Injektionsstelle mit gleichzeitigem Auftreten von

Reaktionen an vorherigen Injektionsstellen gekennzeichnet waren. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen vorübergehend und traten während der Behandlung nicht erneut auf.

In kontrollierten Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis zeigten etwa 13,6 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber 3,4 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Infektionen

In placebokontrollierten Studien wurde keine Zunahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotikagabe erfordernde Infektionen) beobachtet. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,3 % der mit LIFMIOR über eine Dauer von bis zu 48 Monaten behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis auf. Diese Infektionen umfassten Abszess (an unterschiedlichen Stellen), Bakteriämie, Bronchitis, Bursitis, Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Cholezystitis, Diarrhoe, Divertikulitis, Endokarditis (vermutet), Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Unterschenkelgeschwür, Mundinfektion, Osteomyelitis, Otitis, Peritonitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Sepsis, septische Arthritis, Sinusitis, Hautinfektion, Hautgeschwür, Harnwegsinfektion, Vaskulitis und Wundinfektion. In der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit LIFMIOR als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, waren die Raten der schwerwiegenden Infektionen innerhalb der Behandlungsgruppen vergleichbar. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination von LIFMIOR und Methotrexat mit einem Anstieg der Infektionsrate einhergeht.

In placebokontrollierten Studien über bis zu 24 Wochen gab es keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen der mit LIFMIOR und der mit Placebo behandelten Patientengruppe mit Plaque-Psoriasis. Bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten traten schwerwiegende Infektionen wie Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis, Gastritis, Appendizitis, Streptokokken-Infektion, Myositis, septischer Schock, Divertikulitis und Abszess auf. In den doppelblinden und offenen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei 1 Patienten eine schwerwiegende Infektion (Pneumonie) berichtet.

Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von LIFMIOR berichtet; bei den berichteten Krankheiten handelt es sich um Bakterien, Mykobakterien (einschließlich Tuberkulose), Viren und Pilze. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der LIFMIOR-Behandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (z. B. Diabetes, kongestive Herzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte) (siehe Abschnitt 4.4). Eine Behandlung mit LIFMIOR kann die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen.

Im Zusammenhang mit LIFMIOR wurden opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, parasitärer Infektionen (einschließlich Protozoeninfektionen), Virusinfektionen (einschließlich Herpes zoster), Bakterieninfektionen (einschließlich *Listeria* und *Legionella*) und Infektionen mit atypischen Mykobakterien, gemeldet. In den gepoolten Datensätzen von den 15.402 mit LIFMIOR in klinischen Studien behandelten Patienten betrug die Inzidenz aller opportunistischen Infektionen 0,09 %. Die expositionsbereinigte Rate betrug 0,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Nach Markteinführung waren etwa die Hälfte aller weltweit gemeldeten Fälle von opportunistischen Infektionen invasive Pilzinfektionen. Zu den am häufigsten gemeldeten invasiven Pilzinfektionen gehörten *Candida*-, *Pneumocystis*-, *Aspergillus*- und *Histoplasma*-Infektionen. Bei den Patienten, die opportunistische Infektionen entwickelten, waren invasive Pilzinfektionen für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Die Mehrzahl der Berichte mit tödlichem Ausgang stammte von Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonie, unspezifischen systemischen Pilzinfektionen und Aspergillose (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von erwachsenen Patienten auf Autoantikörper untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA ($\geq 1:40$) bei den mit

LIFMIOR behandelten Patienten (11 %) höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Ebenso wurde eine vermehrte Bildung von neuen positiven Doppelstrang-DNA-Antikörpern mittels Radioimmunoassay (15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und *Crithidia-luciliae*-Assay (3 % der LIFMIOR-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Der Anteil der Patienten, der unter LIFMIOR-Behandlung Antikardiolipin-Antikörper entwickelte, war im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten in ähnlicher Weise erhöht. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit LIFMIOR auf die Entstehung von Autoimmunkrankheiten ist unbekannt.

In seltenen Fällen wurde über Patienten, einschließlich Rheumafaktor-positiver Patienten, berichtet, die andere Autoantikörper in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom oder Hautausschlägen entwickelten; dieses passte aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie zu einem subakuten kutanen Lupus oder diskoiden Lupus.

Panzytopenie und aplastische Anämie

Seit Markteinführung traten Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie auf, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,06 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung 0,47 % (Häufigkeit gelegentlich). Seit Markteinführung traten Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose) auf, einige von ihnen mit tödlichem Verlauf.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/139) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1.000/\text{mm}^3$). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich eine Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), die sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erhöhte Leberenzyme

In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,54 % (Häufigkeit gelegentlich). In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis 4,18 % (Häufigkeit häufig).

Autoimmunhepatitis

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,02 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis 0,24 % (Häufigkeit gelegentlich).

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei

erwachsenen Patienten beobachtet wurden. Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassten Varizelleninfektionen mit den Krankheitszeichen und Symptomen einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden (siehe auch Abschnitt 4.4), Blinddarmentzündung, Gastroenteritis, Depression/Persönlichkeitsstörung, Hautgeschwür, Ösophagitis/ Gastritis, septischer Schock (hervorgerufen durch Gruppe-A-Streptokokken), Diabetes mellitus Typ I, Weichteilinfektion und postoperative Wundinfektion.

In einer Studie mit Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 4 bis 17 Jahren entwickelten 43 von 69 Kindern (62 %) während der LIFMIOR-Behandlung in den ersten 3 Studienmonaten (Phase I, offen) eine Infektion. Häufigkeit und Schwere der Infektionen waren bei den 58 Patienten, die 12 Monate an der offenen Folgestudie teilnahmen, ähnlich. Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis waren den in klinischen Studien mit LIFMIOR bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignissen ähnlich, die Mehrheit davon verlief leicht. Einige unerwünschte Ereignisse wurden bei den 69 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, die über 3 Monate mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zu den 349 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger festgestellt. Diese umfassten Kopfschmerzen (19 % der Patienten, 1,7 Ereignisse pro Patientenjahr), Übelkeit (9 %, 1,0 Ereignis pro Patientenjahr), Bauchschmerzen (19 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr) und Erbrechen (13 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr).

Es lagen 4 Berichte über ein Makrophagenaktivierungssyndrom in klinischen Studien zu juveniler idiopathischer Arthritis vor.

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Uveitis nach Markteinführung, einschließlich einer sehr geringen Anzahl an Fällen mit einer positiven Reexposition (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

In einer 48-wöchigen Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis waren die berichteten Nebenwirkungen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosis war die intravenöse Gabe von 32 mg/m² gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m². Ein Patient mit rheumatoider Arthritis verabreichte sich selber versehentlich zweimal wöchentlich 62 mg LIFMIOR subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für LIFMIOR ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01

Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein dominantes Zytokin im Entzündungsprozess der rheumatoiden Arthritis. Erhöhte TNF-Spiegel wurden ebenfalls in der Synovialis und den psoriatischen Plaques von Patienten mit Psoriasis-Arthritis sowie im Serum und im synovialen Gewebe von Patienten mit Morbus Bechterew gefunden. Bei der Plaque-Psoriasis führt die Infiltration durch Entzündungszellen – einschließlich T-Zellen – im Vergleich zu nicht betroffenen Hautarealen zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. TNF und Lymphotoxin sind proinflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächenrezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55)- und 75-Kilodalton (p75)-Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in membrangebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimere vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimere lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb potentere kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an dessen Zellrezeptoren. Des Weiteren führt die Verwendung einer Immunglobulin-Fc-Region als Verbindungselement bei der Konstruktion dimerer Rezeptoren zu einer längeren Serumhalbwertszeit.

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch proinflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinasen) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Daten aus vier randomisierten, kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Morbus Bechterew, einer Studie bei Erwachsenen mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis, drei Studien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In diese Studie wurden 234 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen die Therapie mit mindestens einem, aber höchstens vier Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) versagt hatte, eingeschlossen. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 aufeinanderfolgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) ausgedrückt.

Nach 3 und 6 Monaten waren die Raten des ACR-20- und ACR-50-Ansprechens bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: LIFMIOR 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: LIFMIOR 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; $p < 0,01$ LIFMIOR gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für Raten des ACR-20- als auch des ACR-50-Ansprechens).

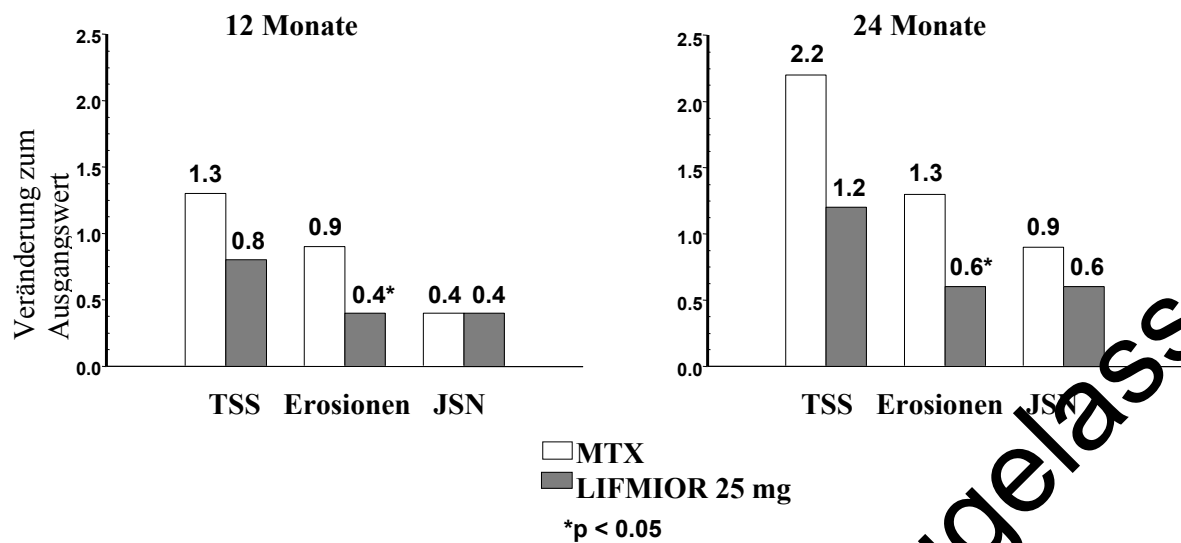
Etwa 15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten erzielten ein ACR-70-Ansprechen in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit LIFMIOR behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 Monaten kam es in fast allen Fällen zu einem klinischen Ansprechen. Es wurde beobachtet, dass das Ansprechen von der verabreichten Dosis abhing; Ergebnisse mit 10 mg lagen zwischen den mit Placebo und 25 mg erhaltenen Ergebnissen. LIFMIOR war bzgl. aller ACR-Kriterien sowie anderer nicht in den ACR-Kriterien enthaltenen Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, wie z. B. Morgensteifigkeit, signifikant besser als Placebo. Ein Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus (Health Assessment Questionnaire, HAQ), in dem u. a. auch physische Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate aufgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

Nach Absetzen von LIFMIOR traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb 1 Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigten, dass bei Wiederaufnahme der LIFMIOR-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit LIFMIOR behandelt wurden. In offenen Langzeit-Anschlussstudien zur fortgesetzten LIFMIOR-Behandlung wurde bei den Patienten unter kontinuierlicher LIFMIOR-Behandlung ein bis zu 10 Jahre andauerndes Ansprechen beobachtet.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten wirkstoffkontrollierten Studie mit verblindeter radiologischer Auswertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie waren 632 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (< 3-jährige Dauer) eingeschlossen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR wurden für bis zu 24 Monate zweimal wöchentlich subkutan (s.c.) verabreicht. Die Methotrexat-Dosen wurden von 7,5 mg/Woche bis maximal 20 mg/Woche innerhalb der ersten 8 Studienwochen erhöht und danach für bis zu 24 Monate beibehalten. Die mit 25 mg LIFMIOR erzielte klinische Besserung sowie das Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 2 Wochen entsprachen den Beobachtungen in den vorherigen Studien und hielten bis zu 24 Monate an. Bei Studienbeginn war die Bewegungsfreiheit der Patienten mittelmäßig eingeschränkt, mit einem mittleren HAQ-Score von 1,4 bis 1,5. Die Behandlung mit 25 mg LIFMIOR führte nach 12 Monaten zu einer erheblichen Verbesserung. Dabei erzielten etwa 44 % der Patienten einen Wert im Normbereich (HAQ-Score < 0,5). Dieser Erfolg hielt auch im 2. Studienjahr an.

In dieser Studie wurde die Schädigung der Gelenkstruktur radiologisch beurteilt und als Änderung des Total Sharp-Score (TSS) und seiner Komponenten „Ausmaß der Erosionen“ und „Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspalts (Joint Space Narrowing [JSN] Score)“ ausgedrückt. Röntgenbilder von Händen/ Handgelenken und Füßen wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Dabei hatte die Gabe von 10 mg LIFMIOR durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als die 25-mg-Dosis. LIFMIOR 25 mg war hinsichtlich des Ausmaßes der Erosionen Methotrexat signifikant überlegen, sowohl 12 als auch 24 Monate nach Studienbeginn. Die Unterschiede hinsichtlich TSS und JSN waren zwischen Methotrexat und LIFMIOR 25 mg nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

Radiologische Progression: Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von < 3-jähriger Erkrankungsdauer



In einer weiteren wirkstoffkontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurden die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die radiologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit LIFMIOR als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, mediane Dosis: 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gestartete Kombinationstherapie von LIFMIOR und Methotrexat verglichen. In die Studie waren 682 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Dauer (Median: 5 Jahre) eingeschlossen, die ein weniger als zufriedenstellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat zeigten bedeutend besseres ACR-20-, ACR-50- und ACR-70-Ansprechen sowie eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten in einer der Monotherapiegruppen (Ergebnisse siehe nachfolgende Tabellen). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet.

**Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit nach 12 Monaten:
Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat vs. LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat
bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger
Erkrankungsdauer**

Endpunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR-Ansprechraten^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			
Ausgangswert ^b	5,5	5,7	5,5
Woche 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37,0 % ^{†,φ}
HAQ			
Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
Woche 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

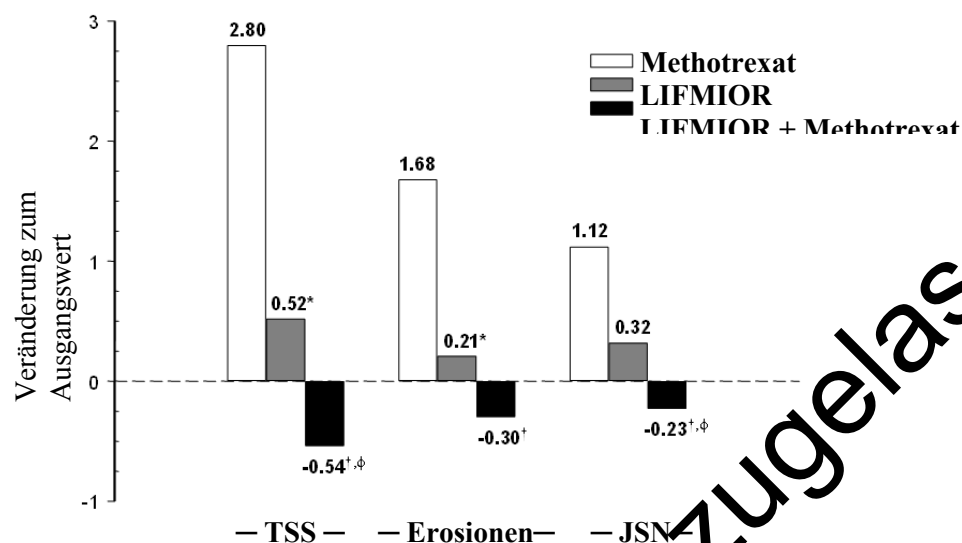
b: Werte für Disease Activity Score (DAS) sind Mittelwerte.

c: Remission wird definiert als DAS < 1,6.

Paarweiser Vergleich der p-Werte: † = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und φ = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR.

Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der LIFMIOR-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der radiologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe unten stehende Grafik).

Radiologische Progression: Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat vs. LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer (12-Monats-Ergebnisse)



Paarweiser Vergleich der p-Werte: * = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat, [†] = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und ϕ = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet. In ähnlicher Weise wurden nach 24 Monaten auch signifikante Vorteile einer Monotherapie mit LIFMIOR im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat beobachtet.

In der Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Änderung $< 0,5$) nach 24 Monaten in den mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu denen, die nur mit LIFMIOR oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 66 % bzw. 36 %; $p < 0,05$), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Bei Patienten, die die gesamte Therapie über 24 Monaten absolvierten, lagen die Raten der Nicht-Progression bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 50 mg LIFMIOR (2 s.c.-Injektionen zu je 25 mg) einmal wöchentlich wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 420 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bewertet. In dieser Studie erhielten 53 Patienten Placebo, 214 Patienten einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsregime für LIFMIOR waren in der 8. Woche bezüglich des Effekts auf Krankheitszeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis vergleichbar. Die Daten der 16. Woche zeigten keine Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der beiden Behandlungsregime.

Erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 205 Patienten mit Psoriasis-Arthritis untersucht. Die Patienten waren im Alter von

18 bis 70 Jahren und hatten eine aktive Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene Gelenke, ≥ 3 druckempfindliche Gelenke) in mindestens einer der folgenden Verlaufsformen: (1) Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP), (2) polyartikuläre Arthritis (Fehlen von Rheumaknoten und Vorliegen einer Psoriasis), (3) Arthritis mutilans, (4) asymmetrische Psoriasis-Arthritis oder (5) Spondylitis-ähnliche Ankylose. Die Patienten hatten auch Psoriasis (Plaque-Typ), bei der die charakteristische Zielläsion einen Durchmesser von ≥ 2 cm aufwies. Die Patienten waren zuvor mit nichtsteroidalen Antirheumatika (86 %), Basistherapeutika (80 %) und Kortikosteroiden (24 %) behandelt worden. Die Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt wurden (konstante Dosis für ≥ 2 Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von ≤ 25 mg Methotrexat/Woche fortsetzen. LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo wurden für die Dauer von 6 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Am Ende der doppelblinden Studie konnten die Patienten an einer offenen Langzeit-Anschlussstudie mit einer Gesamtlaufzeit von bis zu 2 Jahren teilnehmen.

Das klinische Ansprechen wurde als Prozentsatz der Patienten, die ein Ansprechen von ACR 20, 50 oder 70 erreichten, und als Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung der Psoriasis-Arthritis-Ansprechkriterien (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) ausgedrückt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Ansprechen der Patienten mit Psoriasis-Arthritis in placebokontrollierten Studien		
Ansprechen der Psoriasis-Arthritis	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Monat 3	15	59 ^b
Monat 6	13	50 ^b
ACR 50		
Monat 3	4	38 ^b
Monat 6	4	37 ^b
ACR 70		
Monat 3	0	11 ^b
Monat 6	1	9 ^c
PsARC		
Monat 3	31	72 ^b
Monat 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. zweimal wöchentlich

b: $p < 0,001$; LIFMIOR vs. Placebo

c: $p < 0,01$; LIFMIOR vs. Placebo

Bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit LIFMIOR behandelt wurden, war das klinische Ansprechen bereits beim ersten Besuch (nach 4 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 6 Monaten an. LIFMIOR war signifikant besser als Placebo bei allen Parametern der Krankheitsaktivität ($p < 0,001$). Die Ansprechraten mit und ohne Methotrexat als Begleitmedikation waren miteinander vergleichbar. Die Lebensqualität der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurde zu jedem Zeitpunkt mittels der im HAQ aufgeführten Fragen zu physischen Einschränkungen ermittelt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten zu allen Zeitpunkten eine signifikante Besserung der Parameter zu physischen Einschränkungen ($p < 0,001$).

In der Studie zur Psoriasis-Arthritis wurden radiologische Veränderungen bewertet. Röntgenbilder von Händen und Handgelenken wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Der modifizierte TSS nach 12 Monaten wird in der unten aufgeführten Tabelle dargestellt. In einer Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Veränderung $\leq 0,5$) nach 12 Monaten in der LIFMIOR-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (73 % vs. 47 % bzw. $p \leq 0,001$) größer war. Die Auswirkung von LIFMIOR auf die radiologische Progression blieb bei Patienten, die die Therapie während des 2. Jahres aufrechterhielten, weiterhin bestehen. Die Verlangsamung der peripheren Gelenkschäden wurde bei Patienten mit polyartikulärer symmetrischer Gelenkbeteiligung beobachtet.

Mittlere (SE) jährliche Änderung des Total Sharp Score gegenüber dem Ausgangswert		
Zeit	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Monat 12	1,00 (0,29)	0,05 (0,09) ^a

SE – Standard Error = Standardfehler

a. $p = 0,0001$

Die LIFMIOR-Behandlung führte zu einer Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit während der doppelblinden Phase, die während des längeren Behandlungszeitraums von bis zu 2 Jahren anhielt.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege der Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit einer dem Morbus Bechterew ähnlichen Verlaufsform der Psoriasis-Arthritis und bei Patienten mit der Verlaufsform Arthritis mutilans.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden keine Studien mit einem Dosierungsschema von einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR durchgeführt. Die Bewertung der Wirksamkeit für das Dosierungsschema der einmal wöchentlichen Gabe bei diesen Patienten basiert auf Daten aus der Studie bei Patienten mit Morbus Bechterew.

Erwachsene Patienten mit Morbus Bechterew

Die Wirksamkeit von LIFMIOR bei Morbus Bechterew wurde in 3 randomisierten, doppelblinden Studien untersucht, bei denen die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg LIFMIOR vs. Placebo verglichen wurde. Von den insgesamt 401 eingeschlossenen Patienten wurden 203 mit LIFMIOR behandelt. Die umfangreichste Studie schloss Patienten (n = 277) im Alter von 18 bis 70 Jahren mit aktivem Morbus Bechterew ein. Der aktive Morbus Bechterew war definiert durch jeweils ≥ 30 Punkte auf dem Score der visuellen Analogskala (VAS) für die durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert ≥ 30 bei mindestens 2 der folgenden 3 Parameter: globale Einschätzung durch den Patienten, durchschnittliche VAS-Werte für nächtliche und Rückenschmerzen gesamt, Durchschnittswert aus den 10 Fragen des „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Patienten, die auf antirheumatische Basistherapeutika, nichtsteroidale Antirheumatika oder Kortikosteroide eingestellt waren, konnten diese Behandlung in unveränderter Dosis fortführen. Patienten mit vollständiger Wirbelsäulenankylose wurden nicht in die Studie aufgenommen. Für die Dauer von 6 Monaten wurde 138 Patienten LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS 20) bestand in einer mindestens 20%igen Verbesserung von mindestens 3 der 4 „Assessment in Ankylosing Spondylitis-Ansprechkriterien“, (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Für das ASAS-50- und ASAS-70-Ansprechen wurden die gleichen Kriterien mit einer 50%igen beziehungsweise 70%igen Verbesserung gewählt.

Schon 2 Wochen nach Therapiebeginn führte die Behandlung mit LIFMIOR im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der ASAS-20-, ASAS-50- und ASAS-70-Kriterien.

Ansprechen bei Patienten mit Morbus Bechterew in einer placebokontrollierten Studie		
	Prozentsatz der Patienten	
Ansprechen des Morbus Bechterew	Placebo n = 139	LIFMIOR n = 138
ASAS 20		
2 Wochen	22	46 ^a
3 Monate	27	60 ^a
6 Monate	23	58 ^a
ASAS 50		
2 Wochen	7	24 ^a
3 Monate	13	45 ^a
6 Monate	10	42 ^a
ASAS 70		
2 Wochen	2	12 ^b
3 Monate	7	28 ^b
6 Monate	5	24 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. Placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. Placebo		

Bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten mit Morbus Bechterew trat das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) auf und blieb während der 6-monatigen Therapie bestehen. Die Ansprechraten waren bei den Patienten vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Erstvisite eine Begleitbehandlung erhielten.

In zwei weniger umfangreichen, klinischen Morbus-Bechterew-Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

In einer vierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei 356 Patienten mit aktivem Morbus Bechterew die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg LIFMIOR (2 subkutane Injektionen zu je 25 mg) gegenüber der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg LIFMIOR untersucht. Dabei waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg und der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg LIFMIOR ähnlich.

Erwachsene Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-AxSpa) wurde in einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Studie bewertete 215 erwachsene Patienten (modifizierte Intent-to-Treat-Population) mit aktiver nr-AxSpa (Alter 18 bis 49 Jahre), die als solche Patienten definiert wurden, die die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis, nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis (AS) erfüllten. Des Weiteren mussten die Patienten unzureichend auf eine Behandlung mit zwei oder mehr NSARs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der doppelblinden Phase erhielten die Patienten wöchentlich 50 mg LIFMIOR oder Placebo über 12 Wochen. Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS 40) war eine wenigstens 40%ige Verbesserung von mindestens 3 der 4 ASAS-Ansprechkriterien sowie das Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Auf die doppelblinde Phase folgte eine offene Studienphase, während der alle Patienten wöchentlich 50 mg LIFMIOR für bis zu weitere 92 Wochen erhielten. Zur Beurteilung der Entzündung wurden zu Studienbeginn sowie in Woche 12 und Woche 104 Magnetresonanzaufnahmen der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule erstellt.

Die Behandlung mit LIFMIOR führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der ASAS-40-, ASAS-20- und ASAS-5/6-Kriterien. Des Weiteren wurde eine signifikante Verbesserung der partiellen Remission gemäß ASAS und des Krankheitsaktivitätsindex BASDAI 50 beobachtet. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse in Woche 12.

**Ansprechen bezüglich der Wirksamkeit in der placebokontrollierten nr-AxSpa-Studie:
Prozentsatz der Patienten mit erreichtem Endpunkt**

Doppelblindes klinisches Ansprechen in Woche 12	Placebo n = 106 bis 109*	LIFMIOR n = 103 bis 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partielle Remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Zu einigen Patienten standen keine vollständigen Daten zu jedem Endpunkt zur Verfügung

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ und c: $< 0,05$, jeweils im Vergleich von LIFMIOR mit Placebo

In Woche 12 wurde bei Patienten, die LIFMIOR erhielten, mittels MRT eine statistisch signifikante Verbesserung im SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)-Index für die Sakroiliakalgelenke (SIG) festgestellt. Die adjustierte mittlere Veränderung zum Ausgangswert betrug 3,8 für mit LIFMIOR behandelte Patienten ($n = 95$) versus 0,8 für mit Placebo behandelte ($n = 105$) Patienten ($p < 0,001$). In Woche 104 betrug die mittels MRT gemessene mittlere Veränderung zum Ausgangswert im SPARCC-Index bei allen mit LIFMIOR behandelten Patienten 4,64 für die SIG ($n = 153$) und 1,40 für die Wirbelsäule ($n = 154$).

Im Vergleich zu Placebo zeigte LIFMIOR von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung bei den meisten Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und körperlichen Funktionsfähigkeit, einschließlich BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score und SF-36 Physical Component Score.

Das klinische Ansprechen von Patienten mit nr-AxSpa, die mit LIFMIOR behandelt wurden, war bereits beim ersten Besuch (nach 2 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 2 Jahren an. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Körperfunktion hielten ebenfalls über die Therapiedauer von 2 Jahren an. Die 2-Jahresdaten lieferten keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse. In Woche 104 zeigten 8 Patienten einen Verlauf hin zu einem durch Röntgen der Wirbelsäule ermittelten Wert von bilateral Grad 2, entsprechend dem modifizierten „New York Radiologischen Grading“, ein Hinweis auf axiale Spondyloarthropathie.

Erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis

LIFMIOR wird zur Anwendung bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Patientengruppen empfohlen. Psoriasis-Erkrankte in der Zielpopulation, die „nicht angesprochen haben“, sind definiert durch ein unzureichendes Ansprechen ($\text{PASI} < 50$ oder PGA, Patient Global Assessment, weniger als gut) oder eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung. Dabei mussten die Patienten für eine ausreichend lange Dauer und unter adäquater Dosis mit mindestens jeder der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien behandelt worden sein, um ein Ansprechen beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Ansprechen auf andere systemische Therapien) wurde nicht im Rahmen von Studien untersucht, die LIFMIOR direkt mit anderen systemischen Therapien verglichen. Stattdessen wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen vier Studien war der Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI 75 (d. h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.

Bei der Studie 1 handelte es sich um eine Phase-II-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der $\geq 10\%$ der Körperoberfläche betroffen waren. Einhundertundzwölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal wöchentlich eine LIFMIOR-Dosis von 25 mg ($n = 57$) oder zweimal in der Woche Placebo ($n = 55$) für einen Zeitraum von 24 Wochen.

In Studie 2 wurden 652 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 1 identisch. Zusätzlich musste ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 10 während der Screeningphase vorliegen. LIFMIOR wurde in Dosen von 25 mg einmal bzw. zweimal in der Woche oder 50 mg zweimal in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblindphase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei LIFMIOR-Dosierungen. Nach 12 Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem LIFMIOR (25 mg zweimal in der Woche); Patienten der Wirkstoffgruppen setzten die Behandlung bis Woche 24 mit der bei der Randomisierung festgelegten Dosierung fort.

In Studie 3 wurden 583 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 2 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von zweimal 25 mg oder 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR für weitere 24 Wochen.

In Studie 4 wurden 142 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren denen der Studien 2 und 3 ähnlich. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von einmal 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR für weitere 12 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI-75-Ansprechrates (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit LIFMIOR behandelten Gruppe den PASI 75 erreicht, im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien 2, 3 und 4 sind unten aufgeführt.

Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis in Studie 2, 3 und 4

An- spre- chen (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo n = 166 Woche 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 Woche 12	----LIFMIOR----		Placebo n = 46 Woche 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg	50 mg	25 mg	50 mg		25 mg	50 mg			
		2 x/Wo	2 x/Wo	2 x/Wo	2 x/Wo		2 x/Wo	2 x/Wo			
		n = 162	n = 164	n = 196	n = 196		n = 96	n = 90			
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, befalls- frei bzw. nahezu befalls- frei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

a. In den Studien 2 und 4 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich erhalten hatte.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei, definiert als 0 oder 1 auf einer Skala von 0 bis 5.

Bei den Patienten mit Plaque-Psoriasis, die LIFMIOR erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Placebo bereits zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) signifikante Ansprechraten, die während der 24-wöchigen Behandlung aufrechterhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetzzeitraum, innerhalb dessen die Behandlung bei Patienten mit einem PASI-Ansprechen von mindestens 50 % in Woche 24 beendet wurde. In der behandlungsfreien Zeit wurde bei den Patienten das Auftreten von Rebounds ($\text{PASI} \geq 150$ % des Ausgangswerts) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verlust von mindestens der Hälfte der zwischen Ausgangswert und Woche 24 erreichten Verbesserung) beobachtet. Während des Absetzzeitraums kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück; bis zum Rezidiv der Erkrankung vergingen median 3 Monate. Es wurden weder ein Rebound-Effekt noch Psoriasis-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Der Nutzen einer erneuten LIFMIOR-Behandlung bei Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, konnte belegt werden.

In Studie 3 blieb bei der Mehrzahl der Patienten (77 %), die ursprünglich in die Gruppe mit zweimal wöchentlich 50 mg randomisiert worden waren und deren LIFMIOR-Dosis in Woche 12 auf zweimal wöchentlich 25 mg verringert wurde, die PASI-75-Ansprechrates bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI-75-Ansprechrates weiterhin zwischen Woche 12 und 36.

In Studie 4 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine höhere PASI-75-Ansprechrates (38 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Bei den Patienten, die während der gesamten Studie einmal wöchentlich 50 mg erhielten, verbesserten sich die PASI-75-Ansprechrates weiter bis auf 71 % in Woche 24.

In offenen Langzeitstudien (bis zu 34 Monate), in denen Patienten ohne Unterbrechung LIFMIOR erhielten, war das klinische Ansprechen anhaltend und die Sicherheit war vergleichbar mit der in kürzeren Studien.

Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigte keine Krankheitscharakteristika zu Beginn der Behandlung auf, die Ärzte bei der Auswahl der geeignetsten Dosierungsoption (intermittierend oder kontinuierlich) unterstützen würden. Demzufolge sollte die Therapiewahl (ob intermittierend oder kontinuierlich) basierend auf der Einschätzung durch den Arzt und den individuellen Bedürfnissen des Patienten erfolgen.

Antikörper gegen LIFMIOR

In den Seren einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper waren ausschließlich neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.

In klinischen Studien, in denen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten mit zugelassenen LIFMIOR-Dosen behandelt wurden, lag die kumulative Rate der Anti-Etanercept-Antikörper bei ungefähr 6 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, 7,5 % bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, 2 % bei Patienten mit Morbus Bechterew, 7 % bei Patienten mit Psoriasis, 9,7 % bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis und 4,8 % bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis.

Der Anteil der Patienten, die in länger andauernden Studien (mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren) Antikörper gegen Etanercept entwickelten, stieg erwartungsgemäß mit der Zeit an. Dennoch betrug, aufgrund ihres nur vorübergehenden Auftretens, die Häufigkeit der bei jeder Auswertung nachgewiesenen Antikörper bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Psoriasis üblicherweise weniger als 7 %.

In einer Langzeitstudie zu Psoriasis, in der Patienten zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten, wurde an jedem Auswertungszeitpunkt eine Häufigkeit von Antikörpern von bis zu etwa 9 % beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR wurden in einer zweiphasigen Studie an 69 Kindern mit polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis untersucht, deren Krankheitsbeginn sehr unterschiedlich war (Polyarthritis, Oligoarthritis, systemischer Beginn). In die Studie wurden Patienten in einem Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer, polyartikulär verlaufender, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis eingeschlossen, die gegenüber einer Methotrexat-Behandlung entweder refraktär waren oder sie nicht vertrugen. Die Patienten erhielten weiterhin eine konstante Dosis eines einzelnen nichtsteroidalen Antirheumatikums und/oder Prednison ($< 0,2$ mg/kg/Tag oder eine Maximaldosis von 10 mg). In Teil 1 der Studie erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine subkutane Gabe von 0,4 mg LIFMIOR/kg KG (Maximaldosis: 25 mg). In Teil 2 wurden die Patienten mit einem klinischen Ansprechen an Tag 90 randomisiert, um entweder für weitere 4 Monate LIFMIOR oder Placebo zu erhalten, wobei auf Krankheitschübe geachtet wurde. Das Ansprechen wurde anhand des American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) 30 Score beurteilt. Ein Ansprechen wird definiert als $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei mindestens drei der sechs und gleichzeitig $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei nicht mehr als einem der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Hauptparameter umfassen die Anzahl der aktiven Gelenke, die Einschränkung der Bewegungsfreiheit, eine allgemeine Bewertung durch Arzt und Patient/ Eltern, die Beurteilung der Funktionalität und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Ein Krankheitsschub wurde definiert als eine $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei drei der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis und eine $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei nicht mehr als einem der Hauptparameter sowie mindestens zwei aktive Gelenke.

In Teil 1 der Studie zeigten 51 von 69 Patienten (74 %) ein klinisches Ansprechen und wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen. In Teil 2 kam es bei 6 von 25 Patienten (24 %), die weiterhin mit LIFMIOR behandelt wurden, zu einem Krankheitsschub, verglichen mit 20 von 26 der Placebo-Patienten (77 %) ($p = 0,007$). Von Beginn des 2. Teils an betrug die mediane Zeit bis zu einem Schub der Erkrankung ≥ 116 Tage für die mit LIFMIOR behandelten Patienten und 28 Tage für die Placebo-Patienten. Bei den Patienten, bei denen ein klinisches Ansprechen an Tag 90 auftrat und die in Teil 2 der Studie eintraten, setzte sich bei einigen mit LIFMIOR weiterbehandelten Patienten die Verbesserung zwischen dem 5. und 7. Monat fort, während bei den Placebo-Patienten keine Verbesserung auftrat.

Bei 58 pädiatrischen Patienten (Alter bei Studieneinschluss: ab 4 Jahre) aus der oben beschriebenen Studie wurde die Behandlung mit LIFMIOR bis zu 10 Jahre in einer offenen Langzeitstudie zur Prüfung der Sicherheit fortgesetzt. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen und schwerwiegenden Infektionen nahm während der Langzeitanwendung nicht zu.

In einem Patientenregister mit 594 Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis, von denen 39 Kinder 2 bis 3 Jahre alt waren, wurde die Langzeitsicherheit einer LIFMIOR-Monotherapie ($n = 103$), von LIFMIOR plus Methotrexat ($n = 294$) oder einer Methotrexat-Monotherapie ($n = 197$) über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren bewertet. Insgesamt wurden bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden waren, häufiger Infektionen berichtet (3,8 vs. 2 %) im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie und die mit der LIFMIOR-Anwendung im Zusammenhang stehenden Infektionen waren schwerwiegender.

In einer anderen offenen einarmigen Studie wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (15 Patienten im Alter von 2 bis 4, 23 Patienten im Alter von 5 bis 11 und 22 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren), 38 Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) und 29 Patienten mit Psoriasis-Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) über 12 Wochen mit einer wöchentlichen Dosis von 0,8 mg/kg LIFMIOR (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) behandelt. In jedem JIA-Subtyp

erfüllte die Mehrzahl der Patienten die ACR-Pedi-30-Kriterien und zeigte klinische Verbesserungen in sekundären Endpunkten wie Anzahl schmerzhafter Gelenke und Gesamtbeurteilung des Arztes. Das Sicherheitsprofil war mit denjenigen aus anderen JIA-Studien konsistent.

Es wurden keine Studien an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen LIFMIOR-Behandlung bei Patienten zu beurteilen, die nicht innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn auf LIFMIOR ansprechen. Es wurden ebenfalls keine Studien bei Patienten mit JIA durchgeführt, um die Auswirkungen eines Absetzens oder einer Reduktion der empfohlenen LIFMIOR-Dosis nach Langzeitanwendung zu untersuchen.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert durch einen sPGA-Score von ≥ 3 , einschließlich $\geq 10\%$ an betroffener Körperoberfläche [BSA] und einem PASI von ≥ 12) untersucht. Geeignete Patienten hatten in der Vergangenheit eine Lichttherapie oder eine systemische Therapie erhalten oder hatten unzureichend auf eine topische Therapie angesprochen.

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) bzw. Placebo. In Woche 12 zeigten mehr von den in die LIFMIOR-Gruppe randomisierten Patienten ein positives Ansprechen bzgl. der Wirksamkeit (z. B. PASI 75) als von den in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten.

Ergebnisse nach 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einmal wöchentlich (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „befallsfrei“ bzw. „minimal“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abkürzung: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

Nach 12 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patienten einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) für weitere 24 Wochen. Die jeweils beobachteten Ansprechraten der offenen und der doppelblinden Studienphasen waren vergleichbar.

Während einer randomisierten Absetzphase entwickelten signifikant mehr Patienten, die wieder in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, ein Krankheitsrezidiv (Verlust des PASI-75-Ansprechens) als solche Patienten, die wieder in die LIFMIOR-Gruppe randomisiert worden waren. Bei fortgesetzter Behandlung blieb das Therapieansprechen für bis zu 48 Wochen erhalten.

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einer einmal wöchentlichen LIFMIOR-Dosis von 0,8 mg/kg (bis zu 50 mg) wurde in einer offenen Verlängerungsstudie an 181 pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren im Anschluss an die oben genannte 48-Wochen-Studie untersucht. Die Langzeiterfahrungen mit LIFMIOR waren im Allgemeinen mit den ursprünglichen aus der 48-Wochen-Studie vergleichbar und ergaben keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etanercept-Serumspiegel wurden mit dem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA) bestimmt, durch den ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie die Ausgangssubstanz detektiert werden können.

Resorption

Etanercept wird langsam von der Injektionsstelle der subkutanen Injektion resorbiert, wobei eine maximale Konzentration ca. 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 76 %. Es ist zu erwarten, dass bei zweimal wöchentlicher Gabe die Steady-State-Konzentrationen ungefähr doppelt so hoch sind wie die Konzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis. Nach subkutaner Einzelgabe von 25 mg LIFMIOR wurden in gesunden Probanden durchschnittliche maximale Serumkonzentrationen von $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Im Steady State betrugen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: C_{max} : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} : 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l; die partielle AUC betrug 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR [n = 21] versus zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR [n = 16]). In einer offenen, zweiarmigen Einmaldosis- und Cross-over-Studie an gesunden Probanden zeigte sich, dass die Gabe einer einmaligen Injektion von 50 mg Etanercept pro ml bioäquivalent zu zwei simultanen Injektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml war.

In einer Analyse der Populationspharmakokinetik bei Patienten mit Morbus Bechterew betrug die Etanercept-AUC im Steady State $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg LIFMIOR (n = 154) bzw. $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg LIFMIOR (n = 148).

Verteilung

Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Etanercept verläuft biexponentiell. Für Etanercept beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 7,6 l, wogegen das Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen bei 10,4 l liegt.

Elimination

Etanercept wird langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist lang und liegt bei etwa 70 Stunden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die Clearance ungefähr 0,066 l/h und liegt damit ein wenig unterhalb des bei gesunden Probanden bestimmten Werts von 0,11 l/h. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von LIFMIOR bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Ein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Linearität

Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt, jedoch wurde innerhalb des Dosisbereichs keine Sättigung der Clearance festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Etanercept an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität im Urin beobachtet wurde, konnten bei Patienten mit akutem Nierenversagen keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt werden. Bei bestehender Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit akutem Leberversagen wurden keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Ältere Patienten

In einer Populations-Pharmakokinetik-Studie wurde der Einfluss des fortgeschrittenen Alters auf die Etanercept-Serumkonzentrationen untersucht. Die geschätzte Clearance und das geschätzte Verteilungsvolumen waren für Patienten zwischen 65 und 87 Jahren ähnlich wie die Schätzungen für Patienten unter 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

In einer Studie zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis mit polyartikulärem Verlauf wurden 69 Patienten (zwischen 4 und 17 Jahre alt) 0,4 mg Etanercept/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurden. Die jüngsten Kinder (4 Jahre alt) hatten eine verringerte Clearance (erhöhte Clearance, wenn auf das Körpergewicht normalisiert wurde) im Vergleich zu älteren Kindern (12 Jahre alt) und Erwachsenen. Die Simulation der Dosierung legt nahe, dass die Serumspiegel bei jüngeren Kindern deutlich erniedrigt sein werden, während ältere Kinder (10 bis 17 Jahre alt) Serumspiegel aufweisen werden, die denen der Erwachsenen ähneln.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis (im Alter von 4 bis 17 Jahren) erhielten einmal wöchentlich 0,8 mg Etanercept/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche) für bis zu 48 Wochen. Im Steady State reichten die mittleren Serumtalspiegel von 1,6 bis 2,1 µg/ml in Woche 12, 24 und 48. Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis und Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (die zweimal wöchentlich 0,4 mg Etanercept/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche erhielten) waren diese mittleren Konzentrationen vergleichbar. Diese mittleren Konzentrationen waren denjenigen von erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis ähnlich, die zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von LIFMIOR wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wird LIFMIOR für nicht mutagen befunden. Bedingt durch die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern in Nagetieren wurden für LIFMIOR keine Kanzerogenitätsstudien sowie Standarduntersuchungen zur Fertilität und postnatalen Toxizität durchgeführt.

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2.000 mg LIFMIOR/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1.000 mg LIFMIOR/kg KG rief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe über 4 oder 26 aufeinanderfolgende Wochen von Dosen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die über 27-fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg, wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität durch LIFMIOR bei *Cynomolgus*-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Mannitol (E 421)
Sucrose
Trometamol

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit für 6 Stunden bei Temperaturen bis zu 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das zubereitete Arzneimittel sofort verwendet werden. Sollte dies nicht der Fall sein, ist der Anwender für die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Diese überschreiten 6 Stunden bei Temperaturen bis zu 25 °C in der Regel nicht, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

LIFMIOR kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas-Durchstechflasche (4 ml, Glastyp I) mit Gummistopfer, Aluminiumversiegelung und Kunststoff-Klappverschluss. LIFMIOR wird mit Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Wasser für Injektionszwecke enthalten. Die Spritzen bestehen aus Typ I Glas. Ein Umkarton enthält 4, 8 oder 24 Durchstechflaschen mit LIFMIOR, 4, 8 oder 24 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 4, 8 oder 24 Kanülen, 4, 8 oder 24 Adapter für die Durchstechflaschen und 8, 16 oder 48 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung und Handhabung

LIFMIOR wird vor der Anwendung in 1 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst und subkutan injiziert. LIFMIOR enthält keine antibakteriellen Konservierungsmittel, weshalb die mit Wasser für Injektionszwecke hergestellten Lösungen so schnell wie möglich verwendet werden sollten, in jedem Fall innerhalb von 6 Stunden nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung. Die Lösung muss klar und farblos bis blassgelb oder blassbraun, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein. In der Durchstechflasche kann etwas weißer Schaum zurückbleiben – dies ist normal. LIFMIOR darf nicht verwendet werden, wenn sich das gesamte Pulver in der Durchstechflasche nicht innerhalb von 10 Minuten aufgelöst hat. In diesem Fall beginnen Sie noch einmal mit einer anderen Durchstechflasche.

Eine umfassende Anleitung zur Zubereitung und Anwendung der gebrauchsfertigen LIFMIOR-Lösung in der Durchstechflasche wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“ gegeben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel

Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1165/002

EU/1/16/1165/003

EU/1/16/1165/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze
LIFMIOR 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

25 mg Injektionslösung in Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

50 mg Injektionslösung in Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chinären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH₂- und CH₃-Regionen, nicht aber die CH₁-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist klar und farblos bis blassgelb oder blassbraun.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

LIFMIOR ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.

LIFMIOR kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden.

LIFMIOR ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

LIFMIOR reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrit bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.

LIFMIOR wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. LIFMIOR verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.

Axiale Spondyloarthritis

Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS])

Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/ oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben.

Plaque-Psoriasis

Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Cyclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LIFMIOR sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew, der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis, der Plaque-Psoriasis oder der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen verfügt. LIFMIOR-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

LIFMIOR ist in den Stärken 10 mg, 25 mg und 50 mg erhältlich.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR. Alternativ dazu zeigte sich, dass 50 mg LIFMIOR, einmal wöchentlich gegeben, sicher und wirksam sind (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR oder einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR.

Für alle oben genannten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht angesprochen haben, sollte eine Fortführung der Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene LIFMIOR-Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Die Behandlung mit LIFMIOR sollte bis zum Erreichen der Remission für bis zu 24 Wochen fortgesetzt werden. Für einige erwachsene Patienten kann eine Fortführung der Therapie über 24 Wochen hinaus angebracht sein (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Behandlung mit LIFMIOR indiziert ist, sollte die gleiche Anleitung zur Behandlungslauer befolgt werden. Die Dosis sollte zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg betragen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung sowie die Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die LIFMIOR-Dosierung basiert auf dem Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen. Bei Patienten mit einem Gewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis festgelegt werden (Dosierung bei den spezifischen Indikationen siehe unten). Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Juvenile idiopathische Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen LIFMIOR-Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis). Bei Patienten, die nach 4 Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Für die Verabreichung an Kinder mit JIA und einem Gewicht unter 25 kg kann die Durchstechflasche mit der Stärke 10 mg besser geeignet sein.

Es wurden keine formalen klinischen Studien an Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende Sicherheitsdaten aus einem Patientenregister legen jedoch nahe, dass bei einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 0,8 mg/kg das Sicherheitsprofil bei Kindern im Alter

von 2 bis 3 Jahren demjenigen bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Jahren und älter ähnlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 2 Jahren in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine erneute Behandlung mit LIFMIOR indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) betragen.

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird als subkutane Injektion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“ gegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Sepsis oder Risiko einer Sepsis

Eine Behandlung mit LIFMIOR sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname sowie die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte protokolliert (oder eingetragen) werden.

Infektionen

Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit LIFMIOR auf Infektionen hin untersucht werden, wobei die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Etanercept mit ca. 70 Stunden (von 7 bis 300 Stunden) zu berücksichtigen ist.

Unter Anwendung von LIFMIOR wurden schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, Listeriose und Legionellose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Infektionen wurden durch Bakterien, Mykobakterien, Pilze, Viren und Parasiten (einschließlich Protozoen) verursacht. In einigen Fällen, insbesondere bei Pilz- und anderen opportunistischen Infektionen, wurde die Infektion nicht erkannt. Dies führte zu einer Verzögerung einer geeigneten Behandlung und manchmal zum Tod. Bei der Untersuchung auf Infektionen sollte das Risiko für Patienten hinsichtlich relevanter opportunistischer Infektionen (z. B. Exposition gegenüber endemischen Mykosen) in Betracht gezogen werden.

Patienten, die während der LIFMIOR-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von LIFMIOR sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten

mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie die Anwendung von LIFMIOR bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder mit Begleiterkrankungen, die Infektionen begünstigen können, wie z. B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes, in Betracht ziehen.

Tuberkulose

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurden Fälle von aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und extrapulmonaler Tuberkulose beobachtet.

Vor Beginn einer Behandlung mit LIFMIOR müssen alle Patienten sowohl auf eine aktive als auch auf eine inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine eingehende Anamnese bezüglich einer Tuberkulosevorerkrankung des Patienten oder möglichen früheren Tuberkulosekontakten sowie bezüglich einer früheren bzw. derzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva einschließen. Bei allen Patienten sollten entsprechende Voruntersuchungen wie Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests im Patientenpass zu dokumentieren. Verordnende Ärzte sollen die Risiken falsch-negativer Ergebnisse der Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, berücksichtigen.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf eine LIFMIOR-Therapie nicht eingeleitet werden. Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss die Anti-Tuberkulose-Therapie vor der ersten Gabe von LIFMIOR entsprechend nationaler Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer LIFMIOR-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer LIFMIOR-Therapie Symptome auftreten, die auf eine Tuberkulose hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/ Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung wurde bei Patienten berichtet, die zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert waren und gleichzeitig TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, erhielten. Hierunter waren auch Berichte über eine Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Anti-HBc-positiv, aber HBsAg-negativ waren. Vor Einleiten einer LIFMIOR-Therapie sollten die Patienten auf eine HBV-Infektion getestet werden. Für Patienten, bei denen der HBV-Test positiv ausfällt, wird die Vorstellung bei einem Arzt empfohlen, der über Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B verfügt. Vorsicht ist geboten, wenn LIFMIOR bei Patienten angewendet wird, die bereits eine HBV-Infektion hatten. In diesem Fall sollten die Patienten während der gesamten Therapie und noch mehrere Wochen nach deren Beendigung auf Krankheitszeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Behandlung von HBV-Infizierten mit antiviraler Therapie und gleichzeitiger Therapie mit TNF-Antagonisten vor. Wenn bei einem Patienten eine HBV-Infektion auftritt, sollte LIFMIOR abgesetzt werden und es sollte eine wirksame antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde von einer Hepatitis-C-Verschlechterung berichtet. Bei Patienten mit einer Hepatitis C in der Anamnese muss LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von LIFMIOR und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit LIFMIOR allein mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie in Zusammenhang gebracht. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird die kombinierte Anwendung von LIFMIOR und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Allergische Reaktionen

Die Kanülenkappe der Fertigspritze enthält Latex (Trockenkautschuk), der Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen kann, wenn LIFMIOR von Personen mit bekannter oder möglicher Latex-Überempfindlichkeit gehandhabt oder bei diesen angewendet wird.

Unter der Anwendung von LIFMIOR wurden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Die allergischen Reaktionen schlossen Angioödem und Urtikaria ein; außerdem traten schwerwiegende Reaktionen auf. Bei Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die LIFMIOR-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, die Wirtsabwehr von Infektionen und malignen Erkrankungen beeinflussen, da TNF Entzündungsprozesse auslöst und zelluläre Immunreaktionen verändert. In einer Studie mit 49 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Reduktion allergischer Spätreaktionen, eine Verminderung der Immunglobulinspiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt.

2 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelten eine Varizelleninfektion und die Krankheitszeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne Spätfolgen abheilten. Patienten mit einer signifikanten Varizella-Viren-Exposition sollten die LIFMIOR-Behandlung vorübergehend unterbrechen und es sollte eine Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin erwogen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LIFMIOR bei Patienten mit Immunsuppression wurden nicht untersucht.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Solide Tumoren und hämatopoetische maligne Erkrankungen (außer Hautkrebs)

In der Zeit nach Markteinführung wurden Berichte über verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Innerhalb kontrollierter Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von Lymphomen beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten, und das Follow-up von Placebo-Patienten war kürzer als das von Patienten mit einer TNF-Antagonisten-Therapie. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten gemeldet, die mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und langjährig bestehender hochaktiver entzündlicher Erkrankung ist das Grundrisiko für Lymphome und Leukämie erhöht, wodurch die Risikoeinschätzung erschwert wird.

Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder anderen hämatopoetischen malignen Erkrankungen oder soliden Tumoren bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese eine Therapie mit TNF-Antagonisten in Erwägung gezogen wird. Ebenso ist eine Weiterbehandlung bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln, mit Vorsicht abzuwägen.

Nach Markteinführung wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu einem Alter von 22 Jahren), die mit TNF-Antagonisten (Initiierung der Therapie ≤ 18 Jahre), einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, maligne Erkrankungen gemeldet, davon einige mit tödlichem Ausgang.

Etwa die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die übrigen Fälle repräsentierten ein Spektrum an unterschiedlichen malignen Erkrankungen und schlossen seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit einer Immunsuppression einhergehen, ein. Ein Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen bei mit TNF-Antagonisten behandelten Kindern und Jugendlichen kann nicht ausgeschlossen werden.

Hautkrebs

Bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, wurde über Melanome und nicht melanozytären Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde seit Markteinführung sehr selten über Fälle von Merkelzellkarzinomen berichtet. Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ergab mehr Fälle von NMSC bei mit LIFMIOR behandelten Patienten als bei den Kontrollpatienten – insbesondere bei Patienten mit Psoriasis.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit LIFMIOR verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit LIFMIOR behandelten Patienten vorhanden. In einer doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Woche 4 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die LIFMIOR erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff aufzubauen. Allerdings waren die Titer in der Summe geringgradig niedriger. Einige Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten, die kein LIFMIOR erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

Die Behandlung mit LIFMIOR kann die Bildung von Autoantikörpern hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämie berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Daher sollte LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutdyskrasie (fehlerhafter Blutzusammensetzung) in der Anamnese. Alle Patienten und Eltern/ Pflegepersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort den Arzt aufsuchen sollten, wenn beim Patienten während der LIFMIOR-Therapie Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Diese Patienten sollten umgehend untersucht werden, einschließlich des Differenzialblutbilds; falls hierdurch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist LIFMIOR abzusetzen.

Neurologische Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem gab es selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit LIFMIOR an Patienten mit multipler Sklerose durchgeführt wurden, haben klinische Studien mit anderen TNF-Antagonisten bei Patienten mit multipler Sklerose einen Anstieg der Krankheitsaktivität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder kürzlich neu aufgetretener Entmarkungskrankheit oder bei Patienten, bei denen in Betracht gezogen werden muss, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Entmarkungskrankheit besteht, sollte LIFMIOR daher nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, angewendet werden.

Kombinationsbehandlung

In einer 2-jährigen kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ergaben sich bei der Kombination von LIFMIOR und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Sicherheit. Das Sicherheitsprofil von LIFMIOR, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen LIFMIOR und Methotrexat als Monotherapie verabreicht worden waren. Langzeitstudien zur Bewertung der Sicherheit der Kombinationstherapie dauern an. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von LIFMIOR bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Die Anwendung von LIFMIOR in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder der Lichttherapie zur Behandlung von Psoriasis ist nicht untersucht worden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Basierend auf den pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich; die klinische Erfahrung mit diesen Patienten ist begrenzt.

Kongestive Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte LIFMIOR bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) mit Vorsicht anwenden. Nach Markteinführung gab es Berichte über eine Verschlechterung einer CHF bei mit LIFMIOR behandelten Patienten mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Es gab außerdem selten ($< 0,1\%$) Berichte von neu auftretender CHF, einschließlich CHF bei Patienten ohne bekannte bereits bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung. Einige dieser Patienten waren jünger als 50 Jahre. Zwei groß angelegte klinische Studien zur Anwendung von LIFMIOR bei der Behandlung der CHF wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der CHF bei mit LIFMIOR behandelten Patienten hin.

Alkoholhepatitis

In einer randomisierten placebokontrollierten Phase-II-Studie mit 48 hospitalisierten Patienten, die entweder LIFMIOR oder Placebo zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Alkoholhepatitis erhielten, war LIFMIOR nicht wirksam und die Mortalitätsrate nach 6 Monaten war bei mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher. Daher darf LIFMIOR nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkoholhepatitis angewendet werden. Ärzte sollten LIFMIOR mit Vorsicht bei Patienten anwenden, die auch an mittelschwerer bis schwerer Alkoholhepatitis leiden.

Wegener-Granulomatose

Die Ergebnisse einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 89 erwachsenen Patienten, die zusätzlich zu ihrer laufenden Standardtherapie (einschließlich Cyclophosphamid oder Methotrexat und Glukokortikoiden) für die mediane Dauer von 25 Monaten mit LIFMIOR behandelt wurden, zeigten nicht, dass LIFMIOR eine wirksame Behandlungsoption der Wegener-Granulomatose ist. Die Inzidenz verschiedener maligner Erkrankungen, die nicht die Haut betreffen, war bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. LIFMIOR wird zur Behandlung der Wegener-Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetesbehandlung

Nach Einleitung einer LIFMIOR-Therapie bei Patienten unter gleichzeitiger medikamentöser Diabetesbehandlung wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, die bei einigen dieser Patienten die Reduktion der Anti-Diabetes-Medikation erforderlich machten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den Phase-III-Studien zur rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und zum Morbus Bechterew wurde bei LIFMIOR-Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt kein Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und

schwerwiegender Infektionen beobachtet. Trotzdem ist Vorsicht bei der Behandlung älterer Patienten geboten, und es sollte besonders auf das Auftreten von Infektionen geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, soweit möglich, vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltenden Impfempfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD) und Uveitis bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über IBD und Uveitis (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und LIFMIOR behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit LIFMIOR oder mit Anakinra behandelt wurden (historische Daten) eine höhere Anzahl schwerwiegender Infektionen beobachtet.

Außerdem wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit erwachsenen Patienten, die Methotrexat als Basistherapie erhielten, beobachtet, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7 %) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zudem zeigte die Kombination von LIFMIOR und Anakinra keinen zusätzlichen klinischen Nutzen und wird deshalb nicht empfohlen.

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung mit Sulfasalazin

In einer klinischen Studie erhielten erwachsene Patienten übliche Sulfasalazin-Dosen und zusätzlich LIFMIOR. Im Vergleich zu den nur mit LIFMIOR bzw. Sulfasalazin behandelten Patientengruppen kam es bei Patienten in der Kombinationsgruppe zu einem statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Sulfasalazin in Betracht ziehen.

Keine Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von LIFMIOR und Glukokortikoiden, Salicylaten (Ausnahme Sulfasalazin), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine Wechselwirkungen festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen.

In Studien wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Methotrexat, Digoxin oder Warfarin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der LIFMIOR-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode in Betracht ziehen, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Die Auswirkungen von Etanercept auf den Schwangerschaftsausgang wurden in zwei Kohorten-Beobachtungsstudien untersucht. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde (n = 370), verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (n = 164) (adjustierte Odds Ratio 2,4, 95%-KI: 1,0–5,5). Die Arten schwerer Geburtsfehler entsprachen denen, die auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten berichtet werden, wobei ein bestimmtes Muster von Anomalien nicht erkennbar war. Es wurde keine Änderung der Rate an spontanen Aborten, Totgeburten oder weniger schweren Missbildungen beobachtet. In einer anderen Register-Beobachtungsstudie in mehreren Ländern, in der das Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit Exposition gegenüber Etanercept in den ersten 90 Tagen der Schwangerschaft (n = 425) verglichen wurde mit Frauen mit Exposition gegenüber nicht-biologischen Arzneimitteln (n = 3.497), wurde kein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler gefunden (nicht bereinigte Odds Ratio [OR] = 1,22, 95%-KI: 0,79–1,90; adjustierte OR = 0,9, 95%-KI: 0,58–1,60 nach Adjustierung für Land, Erkrankung der Mutter, Parität, Alter der Mutter und Rauchen in der Frühschwangerschaft). In dieser Studie zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für weniger schwere Geburtsfehler, Frühgeburten, Totgeburten oder Infektionen im ersten Lebensjahr bei Säuglingen von Müttern mit Exposition gegenüber Etanercept in der Schwangerschaft. LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit LIFMIOR behandelt wurden. Die klinische Auswirkung hiervon ist nicht bekannt, jedoch können die Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Im Allgemeinen wird eine Gabe von Lebendimpfstoffen an Säuglinge für einen Zeitraum von 16 Wochen nach der letzten LIFMIOR-Dosis der Mutter nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen Berichte vor, dass Etanercept nach subkutaner Gabe beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten ging Etanercept nach subkutaner Gabe in die Milch über und konnte im Serum der Jungtiere nachgewiesen werden. Da Immunglobuline, wie auch viele andere Arzneimittel, in die Muttermilch übergehen können, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit LIFMIOR zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Präklinische Daten zur pre- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Rötung und Blutung an der Einstichstelle), Infektionen (wie Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Blasenentzündungen und Hautinfektionen), allergische Reaktionen, Entwicklung von Autoantikörpern, Juckreiz und Fieber.

Außerdem wurden für LIFMIOR schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie LIFMIOR, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann das körpereigene Abwehrsystem gegen Infektionen und Krebs beeinflussen. Schwerwiegende Infektionen betreffen

weniger als 1 von 100 mit LIFMIOR behandelte Patienten. Die Berichte schlossen Infektionen und Sepsis mit tödlichem und lebensbedrohlichem Verlauf ein. Außerdem wurden verschiedene maligne Erkrankungen unter der Anwendung von LIFMIOR berichtet, einschließlich Brust-, Lungen-, Haut- und Lymphdrüsen(Lymphom)-krebs.

Ferner wurden schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen berichtet. Diese schließen seltene Fälle von Panzytopenie und sehr seltene Fälle von aplastischer Anämie ein. Bei der Anwendung von LIFMIOR wurden selten zentrale und sehr selten periphere demyelinisierende Ereignisse beobachtet. Es gab seltene Fälle von Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Vaskulitis.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (einschließli- ch Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektio- n)*		Schwere Infektionen (einschließli- ch Pneumonie, Entzündung des Unterhautgewebe s [z. B. Erysipel], bakterielle Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*	Tuberkulose, opportunistische Infektion (einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien-, atypischer Mykobakterien- und Virusinfektionen sowie Legionellose)*		Hepatitis B- Virus- Reaktivierung, Listeriose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4), Lymphom, Leukämie		Merkelzell- karzinom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozyto- penie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie*	Aplast ische Anäm ie*	Histiozytose hämophago- zytisch (Makrophagen- aktivierungs- syndrom)*

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10 .000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes), Bildung von Autoanti- körpern*	Vaskulitis (einschließlich Anti- Neutrophilen- zytoplasmatische- Antikörper- positive Vaskulitis)	Schwere allergische/ anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmus), Sarkoidose		Verschlechte- rung der Symptome einschließlich Dermato- myositis
Erkrankungen des Nervensystems				Entmyelinisierende Prozesse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder fokale entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnitts- myelitis (siehe Abschnitt 4.4), periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré- Syndrom, chronisch- entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Anfälle		
Augenerkran- kungen			Uveitis, Skleritis			
Herzkrankun- gen			Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Erstmanifestation einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*		
Leber- und Gallenerkran- kungen			Erhöhte Leberenzyme*	Autoimmun- hepatitis*		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10 .000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Psoriasis (einschließlich Erstmanifestation oder Verschlechterung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen), Urtikaria, psoriasisartiger Hautausschlag	Stevens-Johnson- Syndrom, kutane Vaskulitis (einschließlich Hypersensibili- tät-vaskulitis), Erythema multiforme, lichenoiden Reaktionen	Toxis- che epider- male Nekro- lyse	
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen				Kutaner Lupus erythematodes, subakuter kutaner Lupus erythematodes, Lupus-ähnliches Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Reaktionen an der Injektionsste- lle (einschließli- ch Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung) *	Pyrexie				

* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Bei 4.114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren mit LIFMIOR behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in der 2-jährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten 129 neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Raten und Inzidenzen waren den für die untersuchte Population zu erwartenden ähnlich. Insgesamt wurden in klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren bei 240 mit LIFMIOR behandelten, an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten 2 maligne Erkrankungen gemeldet. In klinischen Studien, die in einem Zeitraum von mehr als 2 Jahren mit 351 an Morbus Bechterew erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten durchgeführt worden sind, wurden 6 maligne Erkrankungen gemeldet. In doppelblinden und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren traten in einer Gruppe von 2.711 mit LIFMIOR behandelten Plaque-Psoriasis-Patienten 30 maligne Erkrankungen und 43 Fälle von nichtmelanozytärem Hautkrebs auf.

In klinischen Studien wurden in einer Gruppe von 7.416 an rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Psoriasis erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten 18 Lymphome gemeldet.

Berichte über verschiedene Malignome (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) wurden ebenfalls in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Vergleich zu Placebo traten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die mit LIFMIOR behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (36 % vs. 9 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten gewöhnlich innerhalb des 1. Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa 3 bis 5 Tagen zurück. In den meisten Fällen wurden die Reaktionen an der Injektionsstelle in der LIFMIOR-Behandlungsgruppe nicht behandelt. Die Mehrheit der behandelten Patienten erhielt topische Präparate, wie z. B. Kortikosteroide oder orale Antihistaminika. Des Weiteren kam es bei einigen Patienten zu „Recall“-Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Hautreaktionen an der zuletzt verwendeten Injektionsstelle mit gleichzeitigem Auftreten von Reaktionen an vorherigen Injektionsstellen gekennzeichnet waren. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen vorübergehend und traten während der Behandlung nicht erneut auf.

In kontrollierten Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis zeigten etwa 13,6 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber 3,4 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Infektionen

In placebokontrollierten Studien wurde keine Zunahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotikagabe erfordernde Infektionen) beobachtet. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,3 % der mit LIFMIOR über eine Dauer von bis zu 48 Monaten behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis auf. Diese Infektionen umfassten Abszess (an unterschiedlichen Stellen), Bakteriämie, Bronchitis, Bursitis, Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Cholezystitis, Diarrhoe, Divertikulitis, Endokarditis (vermutet), Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Unterschenkelgeschwür, Mundinfektion, Osteomyelitis, Otitis, Peritonitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Sepsis, septische Arthritis, Sinusitis, Hautinfektion, Hautgeschwür, Harnwegsinfektion, Vaskulitis und Wundinfektion. In der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit LIFMIOR als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, waren die Raten der schwerwiegenden Infektionen innerhalb der Behandlungsgruppen vergleichbar. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination von LIFMIOR und Methotrexat mit einem Anstieg der Infektionsrate einhergeht.

In placebokontrollierten Studien über bis zu 24 Wochen gab es keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen der mit LIFMIOR und der mit Placebo behandelten Patientengruppe mit Plaque-Psoriasis. Bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten traten schwerwiegende Infektionen wie Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis, Gastritis, Appendizitis, Streptokokken-Fasziitis, Myositis, septischer Schock, Divertikulitis und Abszess auf. In den doppelblinden und offenen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei 1 Patienten eine schwerwiegende Infektion (Pneumonie) berichtet.

Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von LIFMIOR berichtet; bei den berichteten Krankheitserregern handelt es sich um Bakterien, Mykobakterien (einschließlich Tuberkulose), Viren und Pilze. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der LIFMIOR-Behandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (z. B. Diabetes, kongestive Herzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte) (siehe Abschnitt 4.4). Eine Behandlung mit LIFMIOR kann die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen.

Im Zusammenhang mit LIFMIOR wurden opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, parasitärer Infektionen (einschließlich Protozoeninfektionen), Virusinfektionen

(einschließlich Herpes zoster), Bakterieninfektionen (einschließlich *Listeria* und *Legionella*) und Infektionen mit atypischen Mykobakterien, gemeldet. In den gepoolten Datensätzen von den 15.402 mit LIFMIOR in klinischen Studien behandelten Patienten betrug die Inzidenz aller opportunistischen Infektionen 0,09 %. Die expositionsbereinigte Rate betrug 0,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Nach Markteinführung waren etwa die Hälfte aller weltweit gemeldeten Fälle von opportunistischen Infektionen invasive Pilzinfektionen. Zu den am häufigsten gemeldeten invasiven Pilzinfektionen gehörten *Candida*-, *Pneumocystis*-, *Aspergillus*- und *Histoplasma*-Infektionen. Bei den Patienten, die opportunistische Infektionen entwickelten, waren invasive Pilzinfektionen für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Die Mehrzahl der Berichte mit tödlichem Ausgang stammte von Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonie, unspezifischen systemischen Pilzinfektionen und Aspergillose (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von erwachsenen Patienten auf Autoantikörper untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA ($\geq 1:40$) bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten (11 %) höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Ebenso wurde eine vermehrte Bildung von neuen positiven Doppelstrang-DNA-Antikörpern mittels Radioimmunoassay (15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und *Crithidia-luciliae*-Assay (3 % der LIFMIOR-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Der Anteil der Patienten, der unter LIFMIOR-Behandlung Antikardiolipin-Antikörper entwickelte, war im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten in ähnlicher Weise erhöht. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit LIFMIOR auf die Entstehung von Autoimmunkrankheiten ist unbekannt.

In seltenen Fällen wurde über Patienten, einschließlich Rheumafaktor-positiver Patienten, berichtet, die andere Autoantikörper in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom oder Hautausschlägen entwickelten; dieses passte aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie zu einem subakuten kutanen Lupus oder diskoiden Lupus.

Panzytopenie und aplastische Anämie

Seit Markteinführung traten Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie auf, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,06 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung 0,47 % (Häufigkeit gelegentlich). Seit Markteinführung traten Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose) auf, einige von ihnen mit tödlichem Verlauf.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/139) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1.000/\text{mm}^3$). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich eine Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), die sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erhöhte Leberenzyme

In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,54 % (Häufigkeit gelegentlich). In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit

(kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis 4,18 % (Häufigkeit häufig).

Autoimmunhepatitis

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,02 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis 0,24 % (Häufigkeit gelegentlich).

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden. Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassten Varizelleninfektionen mit den Krankheitszeichen und Symptomen einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden (siehe auch Abschnitt 4.4), Blinddarmentzündung, Gastroenteritis, Depression/ Persönlichkeitsstörung, Hautgeschwür, Ösophagitis/ Gastritis, septischer Schock (hervorgerufen durch Gruppe-A-Streptokokken), Diabetes mellitus Typ I, Weichteilinfektion und postoperative Wundinfektion.

In einer Studie mit Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 4 bis 17 Jahren entwickelten 43 von 69 Kindern (62 %) während der LIFMIOR-Behandlung in den ersten 3 Studienmonaten (Phase I, offen) eine Infektion. Häufigkeit und Schwere der Infektionen waren bei den 58 Patienten, die 12 Monate an der offenen Folgestudie teilnahmen, ähnlich. Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis waren den in klinischen Studien mit LIFMIOR bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignissen ähnlich, die Mehrheit davon verlief leicht. Einige unerwünschte Ereignisse wurden bei den 69 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, die über 3 Monate mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zu den 349 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger festgestellt. Diese umfassten Kopfschmerzen (19 % der Patienten, 1,7 Ereignisse pro Patientenjahr), Übelkeit (9 %, 1,0 Ereignis pro Patientenjahr), Bauchschmerzen (19 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr) und Erbrechen (13 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr).

Es lagen 4 Berichte über ein Makrophagenaktivierungssyndrom in klinischen Studien zu juveniler idiopathischer Arthritis vor.

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Uveitis nach Markteinführung, einschließlich einer sehr geringen Anzahl an Fällen mit einer positiven Reexposition (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

In einer 48-wöchigen Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis waren die berichteten Nebenwirkungen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosis war die intravenöse Gabe von 32 mg/m² gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m². Ein Patient mit rheumatoider Arthritis verabreichte sich selber versehentlich zweimal wöchentlich 62 mg LIFMIOR subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für LIFMIOR ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01

Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein dominantes Zytokin im Entzündungsprozess der rheumatoiden Arthritis. Erhöhte TNF-Spiegel wurden ebenfalls in der Synovialis und den psoriatischen Plaques von Patienten mit Psoriasis-Arthritis sowie im Serum und im synovialen Gewebe von Patienten mit Morbus Bechterew gefunden. Bei der Plaque-Psoriasis führt die Infiltration durch Entzündungszellen – einschließlich T-Zellen – im Vergleich zu nicht betroffenen Hautarealen zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. TNF und Lymphotoxin sind proinflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächenrezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55)- und 75-Kilodalton (p75)-Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in membrangebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimere vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimere lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb potentere kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an dessen Zellrezeptoren. Des Weiteren führt die Verwendung einer Immunglobulin Fc-Region als Verbindungselement bei der Konstruktion dimerer Rezeptoren zu einer längeren Serumhalbwertszeit.

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch proinflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Daten aus vier randomisierten, kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Morbus Bechterew, einer Studie bei Erwachsenen mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis, drei Studien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In diese Studie wurden 234 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen die Therapie mit mindestens einem, aber höchstens vier Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) versagt hatte, eingeschlossen. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 aufeinanderfolgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) ausgedrückt.

Nach 3 und 6 Monaten waren die Raten des ACR-20- und ACR-50-Ansprechens bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: LIFMIOR 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: LIFMIOR 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; $p < 0,01$ LIFMIOR gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für Raten des ACR-20- als auch des ACR-50-Ansprechens).

Etwa 15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten erzielten ein ACR-70-Ansprechen im Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit LIFMIOR behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 Monaten kam es in fast allen Fällen zu einem klinischen Ansprechen. Es wurde beobachtet, dass das Ansprechen von der verabreichten Dosis abhing; Ergebnisse mit 10 mg lagen zwischen den mit Placebo und 25 mg erhaltenen Ergebnissen. LIFMIOR war bzgl. aller ACR-Kriterien sowie anderer nicht in den ACR-Kriterien enthaltenen Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, wie z. B. Morgensteifigkeit, signifikant besser als Placebo. Ein Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus (Health Assessment Questionnaire, HAQ), in dem u. a. auch physische Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate ausgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

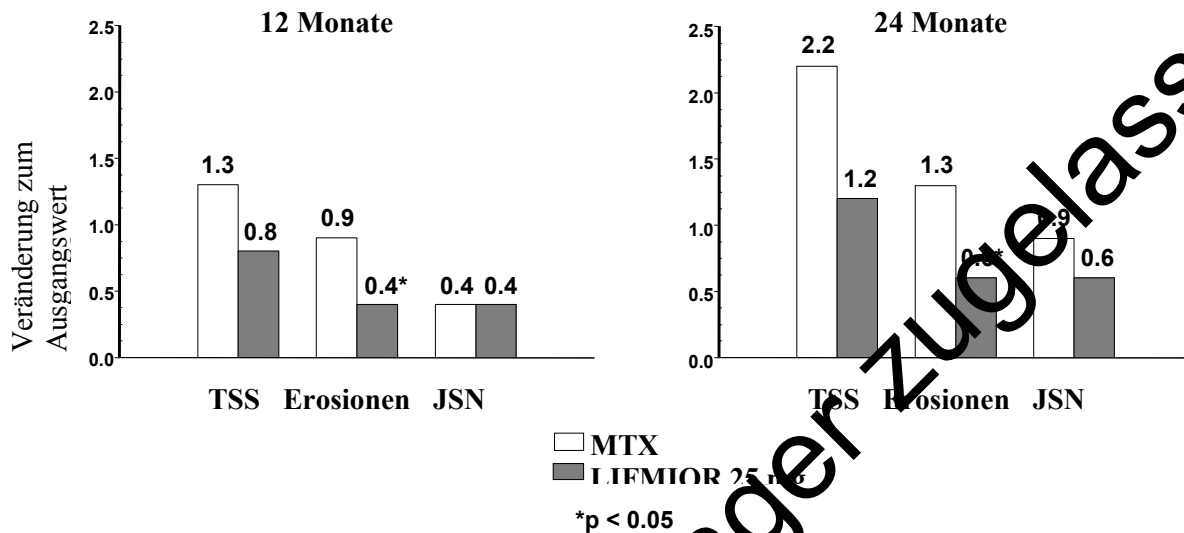
Nach Absetzen von LIFMIOR traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb 1 Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigten, dass bei Wiederaufnahme der LIFMIOR-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit LIFMIOR behandelt wurden. In offenen Langzeit-Anschlussstudien zur fortgesetzten LIFMIOR-Behandlung wurde bei den Patienten unter kontinuierlicher LIFMIOR-Behandlung ein bis zu 10 Jahre andauerndes Ansprechen beobachtet.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten wirkstoffkontrollierten Studie mit verblindeter radiologischer Auswertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie waren 652 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (< 3-jährige Dauer) eingeschlossen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR wurden für bis zu 24 Monate zweimal wöchentlich subkutan (s.c.) verabreicht. Die Methotrexat-Dosen wurden von 7,5 mg/Woche bis maximal 20 mg/Woche innerhalb der ersten 8 Studienwochen erhöht und danach für bis zu 24 Monate beibehalten. Die mit 25 mg LIFMIOR erzielte klinische Besserung sowie das Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 2 Wochen entsprachen den Beobachtungen in den vorherigen Studien und hielten bis zu 24 Monate an. Bei Studienbeginn war die Bewegungsfreiheit der Patienten mittelmäßig eingeschränkt, mit einem mittleren HAQ Score von 1,4 bis 1,5. Die Behandlung mit 25 mg LIFMIOR führte nach 12 Monaten zu einer erheblichen Verbesserung. Dabei erzielten etwa 44 % der Patienten einen Wert im Normbereich (HAQ-Score < 0,5). Dieser Erfolg hielt auch im 2. Studienjahr an.

In dieser Studie wurde die Schädigung der Gelenkstruktur radiologisch beurteilt und als Änderung des Total-Sharp-Score (TSS) und seiner Komponenten „Ausmaß der Erosionen“ und „Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspalts (Joint Space Narrowing [JSN] Score)“ ausgedrückt. Röntgenbilder von Händen/ Handgelenken und Füßen wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer

von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Dabei hatte die Gabe von 10 mg LIFMIOR durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als die 25-mg-Dosis. LIFMIOR 25 mg war hinsichtlich des Ausmaßes der Erosionen Methotrexat signifikant überlegen, sowohl 12 als auch 24 Monate nach Studienbeginn. Die Unterschiede hinsichtlich TSS und JSN waren zwischen Methotrexat und LIFMIOR 25 mg nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

Radiologische Progression: Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von < 3-jähriger Erkrankungsdauer



In einer weiteren wirkstoffkontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurden die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die radiologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit LIFMIOR als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, mediane Dosis: 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gestartete Kombinationstherapie von LIFMIOR und Methotrexat verglichen. In die Studie waren 682 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Dauer (Median: 5 Jahre) eingeschlossen, die ein weniger als zufriedenstellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat zeigten bedeutend besseres ACR-20-, ACR-50-, ACR-70-Ansprechen und eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten in einer der Monotherapiegruppen (Ergebnisse siehe nachfolgende Tabelle). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet.

**Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit nach 12 Monaten:
Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat vs. LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat
bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger
Erkrankungsdauer**

Endpunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR- Ansprechraten^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			
Ausgangswert ^b	5,5	5,7	5,5
Woche 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	27,7 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
Woche 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

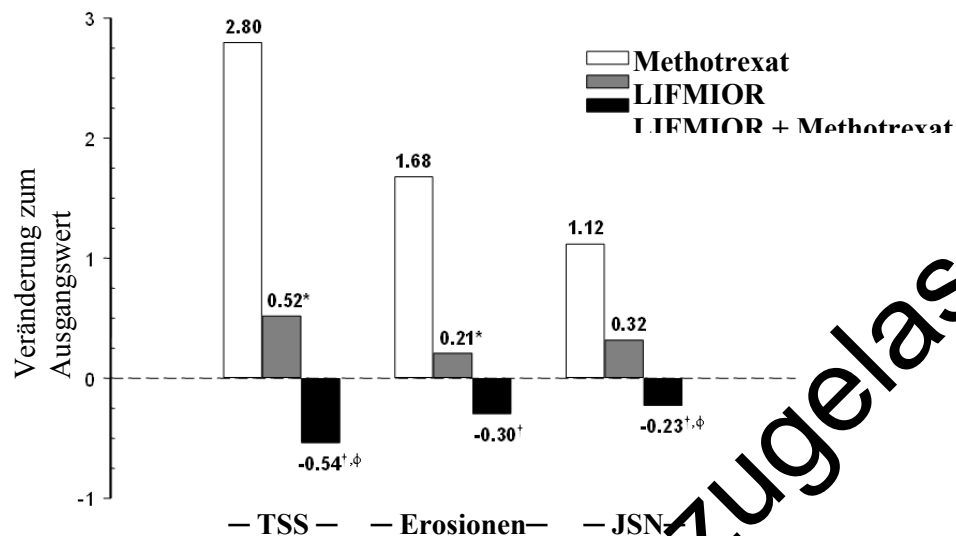
b: Werte für Disease Activity Score (DAS) sind Mittelwerte.

c: Remission wird definiert als DAS < 1,6.

Paarweiser Vergleich der p-Werte: † = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und ϕ = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR.

Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der LIFMIOR-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der radiologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe unten stehende Grafik).

Radiologische Progression: Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat vs. LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer (12-Monats-Ergebnisse)



Paarweiser Vergleich der p-Werte: * = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat, [†] = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und ϕ = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet. In ähnlicher Weise wurden nach 24 Monaten auch signifikante Vorteile einer Monotherapie mit LIFMIOR im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat beobachtet.

In der Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Änderung $< 0,5$) nach 24 Monaten in den mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu denen, die nur mit LIFMIOR oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 66 % bzw. 36 %; $p < 0,05$), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Bei Patienten, die die gesamte Therapie über 24 Monaten absolvierten, lagen die Raten der Nicht-Progression bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 50 mg LIFMIOR (2 s.c.-Injektionen zu je 25 mg) einmal wöchentlich wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 420 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bewertet. In dieser Studie erhielten 53 Patienten Placebo, 214 Patienten einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsregime für LIFMIOR waren in der 8. Woche bezüglich des Effekts auf Krankheitszeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis vergleichbar. Die Daten der 16. Woche zeigten keine Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der beiden Behandlungsregime. Eine einzige Injektion mit 50 mg LIFMIOR pro ml war bioäquivalent zu zwei Simultan-Injektionen mit je 25 mg LIFMIOR pro ml.

Erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 205 Patienten mit Psoriasis-Arthritis untersucht. Die Patienten waren im Alter von 18 bis 70 Jahren und hatten eine aktive Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene Gelenke, ≥ 3 druckempfindliche Gelenke) in mindestens einer der folgenden Verlaufsformen: (1) Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP), (2) polyartikuläre Arthritis (Fehlen von Rheumaknoten und Vorliegen einer Psoriasis), (3) Arthritis mutilans, (4) asymmetrische Psoriasis-Arthritis oder (5) Spondylitis-ähnliche Ankylose. Die Patienten hatten auch Psoriasis (Plaque-Typ), bei der die charakteristische Zielläsion einen Durchmesser von ≥ 2 cm aufwies. Die Patienten waren zuvor mit nichtsteroidalen Antirheumatika (86 %), Basistherapeutika (80 %) und Kortikosteroiden (24 %) behandelt worden. Die Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt wurden (konstante Dosis für ≥ 2 Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von ≤ 25 mg Methotrexat/Woche fortsetzen. LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo wurden für die Dauer von 6 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Am Ende der doppelblinden Studie konnten die Patienten an einer offenen Langzeit-Anschlussstudie mit einer Gesamtlauzeit von bis zu 2 Jahren teilnehmen.

Das klinische Ansprechen wurde als Prozentsatz der Patienten, die ein Ansprechen von ACR 20, 50 oder 70 erreichten, und als Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung der Psoriasis-Arthritis-Ansprechkriterien (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) ausgedrückt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Ansprechen der Patienten mit Psoriasis-Arthritis in placebokontrollierten Studien		
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
Ansprechen der Psoriasis-Arthritis		
ACR 20		
Monat 3	15	59 ^b
Monat 6	13	50 ^b
ACR 50		
Monat 3	4	38 ^b
Monat 6	4	37 ^b
ACR 70		
Monat 3	0	11 ^b
Monat 6	1	9 ^c
PsARC		
Monat 3	31	72 ^b
Monat 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. zweimal wöchentlich

b: $p < 0,001$; LIFMIOR vs. Placebo

c: $p < 0,01$; LIFMIOR vs. Placebo

Bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit LIFMIOR behandelt wurden, war das klinische Ansprechen bereits beim ersten Besuch (nach 4 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 6 Monaten an. LIFMIOR war signifikant besser als Placebo bei allen Parametern der Krankheitsaktivität ($p < 0,001$). Die Ansprechraten mit und ohne Methotrexat als Begleitmedikation waren miteinander vergleichbar. Die Lebensqualität der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurde zu jedem Zeitpunkt mittels der im HAQ aufgeführten Fragen zu physischen Einschränkungen ermittelt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit LIFMIOR behandelten

Patienten zu allen Zeitpunkten eine signifikante Besserung der Parameter zu physischen Einschränkungen ($p < 0,001$).

In der Studie zur Psoriasis-Arthritis wurden radiologische Veränderungen bewertet. Röntgenbilder von Händen und Handgelenken wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Der modifizierte TSS nach 12 Monaten wird in der unten aufgeführten Tabelle dargestellt. In einer Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Veränderung $\leq 0,5$) nach 12 Monaten in der LIFMIOR-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (73 % vs. 47 % bzw. $p \leq 0,001$) größer war. Die Auswirkung von LIFMIOR auf die radiologische Progression blieb bei Patienten, die die Therapie während des 2. Jahres aufrechterhielten, weiterhin bestehen. Die Verlangsamung der peripheren Gelenkschäden wurde bei Patienten mit polyartikulärer symmetrischer Gelenkbeteiligung beobachtet.

Mittlere (SE) jährliche Änderung des Total Sharp Score gegenüber dem Ausgangswert		
Zeit	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Monat 12	1,00 (0,29)	0,03 (0,09) ^a

SE – Standard Error = Standardfehler

a. $p = 0,0001$

Die LIFMIOR-Behandlung führte zu einer Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit während der doppelblinden Phase, die während des längeren Behandlungszeitraums von bis zu 2 Jahren anhielt.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege der Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit einer dem Morbus Bechterew ähnlichen Verlaufsform der Psoriasis-Arthritis und bei Patienten mit der Verlaufsform Arthritis mutilans.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden keine Studien mit einem Dosierungsschema von einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR durchgeführt. Die Bewertung der Wirksamkeit für das Dosierungsschema der einmal wöchentlichen Gabe bei diesen Patienten basiert auf Daten aus der Studie bei Patienten mit Morbus Bechterew.

Erwachsene Patienten mit Morbus Bechterew

Die Wirksamkeit von LIFMIOR bei Morbus Bechterew wurde in 3 randomisierten, doppelblinden Studien untersucht, bei denen die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg LIFMIOR vs. Placebo verglichen wurde. Von den insgesamt 401 eingeschlossenen Patienten wurden 203 mit LIFMIOR behandelt. Die umfangreichste Studie schloss Patienten ($n = 277$) im Alter von 18 bis 70 Jahren mit aktivem Morbus Bechterew ein. Der aktive Morbus Bechterew war definiert durch jeweils ≥ 30 Punkte auf dem Score der visuellen Analogskala (VAS) für die durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert ≥ 30 bei mindestens 2 der folgenden 3 Parameter: globale Einschätzung durch den Patienten, durchschnittliche VAS-Werte für nächtliche und Rückenschmerzen gesamt, Durchschnittswert aus den 10 Fragen des „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Patienten, die auf antirheumatische Basistherapeutika, nichtsteroidale Antirheumatika oder Kortikosteroide eingestellt waren, konnten diese Behandlung in unveränderter Dosis fortführen. Patienten mit vollständiger Wirbelsäulenankylose wurden nicht in die Studie aufgenommen. Für die Dauer von 6 Monaten wurde 138 Patienten LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS 20) bestand in einer mindestens 20%igen Verbesserung von mindestens 3 der 4 „Assessment in Ankylosing Spondylitis-Ansprechkriterien“, (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Für das ASAS-50- und ASAS-70-Ansprechen wurden die gleichen Kriterien mit

einer 50%igen beziehungsweise 70%igen Verbesserung gewählt.

Schon 2 Wochen nach Therapiebeginn führte die Behandlung mit LIFMIOR im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der ASAS-20-, ASAS-50- und ASAS-70-Kriterien.

Ansprechen bei Patienten mit Morbus Bechterew in einer placebokontrollierten Studie		
	Prozentsatz der Patienten	
Ansprechen des Morbus Bechterew	Placebo n = 139	LIFMIOR n = 138
ASAS 20		
2 Wochen	22	46 ^a
3 Monate	27	60 ^a
6 Monate	23	58 ^a
ASAS 50		
2 Wochen	7	24 ^a
3 Monate	13	45 ^a
6 Monate	10	42 ^a
ASAS 70		
2 Wochen	2	11 ^b
3 Monate	7	29 ^b
6 Monate	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. Placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. Placebo		

Bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten mit Morbus Bechterew trat das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) auf und blieb während der 6-monatigen Therapie bestehen. Die Ansprechraten waren bei den Patienten vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Erstvisite eine Begleitbehandlung erhielten.

In zwei weniger umfangreichen, klinischen Morbus-Bechterew-Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

In einer vierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei 356 Patienten mit aktivem Morbus Bechterew die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg LIFMIOR (2 subkutane Injektionen zu je 25 mg) gegenüber der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg LIFMIOR untersucht. Dabei waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg und der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg LIFMIOR ähnlich.

Erwachsene Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-AxSpa) wurde in einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Studie bewertete 215 erwachsene Patienten (modifizierte Intent-to-Treat-Population) mit aktiver nr-AxSpa (Alter 18 bis 49 Jahre), die als solche Patienten definiert wurden, die die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis, nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis (AS) erfüllten. Des Weiteren mussten die Patienten unzureichend auf eine Behandlung mit zwei oder mehr NSARs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der doppelblinden Phase erhielten die Patienten wöchentlich 50 mg LIFMIOR oder Placebo über 12 Wochen. Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS 40) war eine wenigstens 40%ige Verbesserung von mindestens 3 der 4 ASAS-Ansprechkriterien sowie das Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Auf die doppelblinde Phase folgte eine offene Studienphase, während der alle Patienten wöchentlich 50 mg LIFMIOR für bis zu weitere 92 Wochen erhielten. Zur Beurteilung der Entzündung wurden zu Studienbeginn sowie in Woche 12 und Woche 104 Magnetresonanzaufnahmen der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule erstellt.

Die Behandlung mit LIFMIOR führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der ASAS-40-, ASAS-20- und ASAS-5/6-Kriterien. Des Weiteren wurde eine signifikante Verbesserung der partiellen Remission gemäß ASAS und des Krankheitsaktivitätsindex BASDAI 50 beobachtet. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse in Woche 12.

**Ansprechen bezüglich der Wirksamkeit in der placebokontrollierten nr-AxSpa-Studie:
Prozentsatz der Patienten mit erreichtem Endpunkt**

Doppelblindes klinisches Ansprechen in Woche 12	Placebo n = 106 bis 109*	LIFMIOR n = 103 bis 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partielle Remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Zu einigen Patienten standen keine vollständigen Daten zu jedem Endpunkt zur Verfügung

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ und c: $< 0,05$, jeweils im Vergleich von LIFMIOR mit Placebo

In Woche 12 wurde bei Patienten, die LIFMIOR erhielten, mittels MRT eine statistisch signifikante Verbesserung im SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)-Index für die Sakroiliakalgelenke (SIG) festgestellt. Die adjustierte mittlere Veränderung zum Ausgangswert betrug 3,8 für mit LIFMIOR behandelte Patienten ($n = 95$) versus 0,8 für mit Placebo behandelte ($n = 105$) Patienten ($p < 0,001$). In Woche 104 betrug die mittels MRT gemessene mittlere Veränderung zum Ausgangswert im SPARCC-Index bei allen mit LIFMIOR behandelten Patienten 4,64 für die SIG ($n = 153$) und 1,40 für die Wirbelsäule ($n = 154$).

Im Vergleich zu Placebo zeigte LIFMIOR von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung bei den meisten Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und körperlichen Funktionsfähigkeit, einschließl. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health Status Score und SF-36 Physical Component Score.

Das klinische Ansprechen von Patienten mit nr-AxSpa, die mit LIFMIOR behandelt wurden, war bereits beim ersten Besuch (nach 2 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 2 Jahren an. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Körperfunktion hielten ebenfalls über die Therapiedauer von 2 Jahren an. Die 2-Jahresdaten lieferten keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse. In Woche 104 zeigten 8 Patienten einen Verlauf hin zu einem durch Röntgen der Wirbelsäule ermittelten Wert von bilateral Grad 2, entsprechend dem modifizierten „New York Radiologischen Grading“, ein Hinweis auf axiale Spondyloarthropathie.

Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis

LIFMIOR wird zur Anwendung bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Patientengruppen empfohlen. Psoriasis-Erkrankte in der Zielpopulation, die „nicht angesprochen haben“, sind definiert durch ein unzureichendes Ansprechen ($\text{PASI} < 50$ oder PGA, Patient Global Assessment, weniger als gut) oder eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung. Dabei mussten die Patienten für eine ausreichend lange Dauer und unter adäquater Dosis mit mindestens jeder der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien behandelt worden sein, um ein Ansprechen beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Ansprechen auf andere systemische Therapien) wurde nicht im Rahmen von Studien untersucht, die LIFMIOR direkt mit anderen systemischen Therapien verglichen. Stattdessen wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen vier Studien war der Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI 75 (d. h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.

Bei der Studie 1 handelte es sich um eine Phase-II-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der ≥ 10 % der Körperoberfläche betroffen waren. Einhundertundzwölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal wöchentlich eine LIFMIOR-Dosis von 25 mg ($n = 57$) oder zweimal in der Woche Placebo ($n = 55$) für einen Zeitraum von 24 Wochen.

In Studie 2 wurden 652 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 1 identisch. Zusätzlich musste ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 10 während der Screeningphase vorliegen. LIFMIOR wurde in Dosen von 25 mg einmal bzw. zweimal in der Woche oder 50 mg zweimal in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblindphase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei LIFMIOR-Dosierungen. Nach 12 Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem LIFMIOR (25 mg zweimal in der Woche); Patienten der Wirkstoffgruppen setzten die Behandlung bis Woche 24 mit der bei der Randomisierung festgelegten Dosierung fort.

In Studie 3 wurden 583 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 2 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von zweimal 25 mg oder 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR für weitere 24 Wochen.

In Studie 4 wurden 142 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren denen der Studien 2 und 3 ähnlich. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von einmal 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR für weitere 12 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI-75-Ansprechrates (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit LIFMIOR behandelten Gruppe den PASI 75 erreicht, im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien 2, 3 und 4 sind unten aufgeführt.

Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis in Studie 2, 3 und 4

An- sprechen (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo n = 160 Woche 12	LIFMIOR				Placebo n = 193 Woche 12	LIFMIOR		Placebo n = 46 Woche 12	LIFMIOR	
		25 mg 2 x/Wo	25 mg 2 x/Wo	50 mg 2 x/Wo	50 mg 2 x/Wo		25 mg 2 x/Wo	50 mg 2 x/Wo		50 mg 1 x/Wo	50 mg 1 x/Wo
		n = 162 Woche 12	n = 162 Woche 12	n = 164 Woche 12	n = 164 Woche 12		n = 196 Woche 12	n = 196 Woche 12		n = 96 Woche 12	n = 90 Woche 24a
		Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 12		Woche 12	Woche 12		Woche 12	Woche 24a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
BSGA ^b , befalls- frei bzw. nahezu befalls- frei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

a. In den Studien 2 und 4 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich erhalten hatte.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei, definiert als 0 oder 1 auf einer Skala von 0 bis 5.

Bei den Patienten mit Plaque-Psoriasis, die LIFMIOR erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Placebo bereits zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) signifikante Ansprechraten, die während der 24-wöchigen Behandlung aufrechterhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetzzeitraum, innerhalb dessen die Behandlung bei Patienten mit einem PASI-Ansprechen von mindestens 50 % in Woche 24 beendet wurde. In der behandlungsfreien Zeit wurde bei den Patienten das Auftreten von Rebounds ($\text{PASI} \geq 150$ % des Ausgangswerts) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verlust von mindestens der Hälfte der zwischen Ausgangswert und Woche 24 erreichten Verbesserung) beobachtet. Während des Absetzzeitraums kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück; bis zum Rezidiv der Erkrankung vergingen median 6 Monate. Es wurden weder ein Rebound-Effekt noch Psoriasis-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Der Nutzen einer erneuten LIFMIOR-Behandlung bei Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, konnte belegt werden.

In Studie 3 blieb bei der Mehrzahl der Patienten (77 %), die ursprünglich in die Gruppe mit zweimal wöchentlich 50 mg randomisiert worden waren und deren LIFMIOR Dosis in Woche 12 auf zweimal wöchentlich 25 mg verringert wurde, die PASI-75-Ansprechraten bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI-75-Ansprechraten weiterhin zwischen Woche 12 und 36.

In Studie 4 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine höhere PASI-75-Ansprechraten (38 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Bei den Patienten, die während der gesamten Studie einmal wöchentlich 50 mg erhielten, verbesserten sich die PASI-75-Ansprechraten weiter bis auf 71 % in Woche 24.

In offenen Langzeitstudien (bis zu 34 Monate), in denen Patienten ohne Unterbrechung LIFMIOR erhielten, war das klinische Ansprechen anhaltend und die Sicherheit war vergleichbar mit der in kürzeren Studien.

Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigte keine Krankheitscharakteristika zu Beginn der Behandlung auf, die Ärzte bei der Auswahl der geeignetsten Dosierungsoption (intermittierend oder kontinuierlich) unterstützen würden. Demzufolge sollte die Therapiewahl (ob intermittierend oder kontinuierlich) basierend auf der Einschätzung durch den Arzt und den individuellen Bedürfnissen des Patienten erfolgen.

Antikörper gegen LIFMIOR

In den Daten einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper waren alle nicht neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint keinen Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.

In klinischen Studien, in denen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten mit zugelassenen LIFMIOR-Dosen behandelt wurden, lag die kumulative Rate der Anti-Etanercept-Antikörper bei ungefähr 6 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, 7,5 % bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, 2 % bei Patienten mit Morbus Bechterew, 7 % bei Patienten mit Psoriasis, 9,7 % bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis und 4,8 % bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis.

Der Anteil der Patienten, die in länger andauernden Studien (mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren) Antikörper gegen Etanercept entwickelten, stieg erwartungsgemäß mit der Zeit an. Dennoch betrug,

aufgrund ihres nur vorübergehenden Auftretens, die Häufigkeit der bei jeder Auswertung nachgewiesenen Antikörper bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Psoriasis üblicherweise weniger als 7 %.

In einer Langzeitstudie zu Psoriasis, in der Patienten zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten, wurde an jedem Auswertungszeitpunkt eine Häufigkeit von Antikörpern von bis zu etwa 9 % beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR wurden in einer zweiphasigen Studie an 69 Kindern mit polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis untersucht, deren Krankheitsbeginn sehr unterschiedlich war (Polyarthritis, Oligoarthritis, systemischer Beginn). In die Studie wurden Patienten in einem Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer, polyartikulär verlaufender, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis eingeschlossen, die gegenüber einer Methotrexat-Behandlung entweder refraktär waren oder sie nicht vertrugen. Die Patienten erhielten weiterhin eine konstante Dosis eines einzelnen nichtsteroidalen Antirheumatikums und/ oder Prednison ($< 0,2$ mg/kg/Tag oder eine Maximaldosis von 10 mg). In Teil 1 der Studie erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine subkutane Gabe von 0,4 mg LIFMIOR/kg KG (Maximaldosis: 25 mg). In Teil 2 wurden die Patienten mit einem klinischen Ansprechen an Tag 90 randomisiert, um entweder für weitere 4 Monate LIFMIOR oder Placebo zu erhalten, wobei auf Krankheitsschübe geachtet wurde. Das Ansprechen wurde anhand des American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) 30-Score beurteilt. Ein Ansprechen wird definiert als $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei mindestens drei der sechs und gleichzeitig $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei nicht mehr als einem der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Hauptparameter umfassen die Anzahl der aktiven Gelenke, die Einschränkung der Bewegungsfreiheit, eine allgemeine Bewertung durch Arzt und Patient/Eltern, die Beurteilung der Funktionalität und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Ein Krankheitsschub wurde definiert als eine $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei drei der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis und eine $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei nicht mehr als einem der Hauptparameter sowie mindestens zwei aktive Gelenke.

In Teil 1 der Studie zeigten 51 von 69 Patienten (74 %) ein klinisches Ansprechen und wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen. In Teil 2 kam es bei 6 von 25 Patienten (24 %), die weiterhin mit LIFMIOR behandelt wurden, zu einem Krankheitsschub, verglichen mit 20 von 26 der Placebo-Patienten (77 %) ($p = 0,007$). Von Beginn des 2. Teils an betrug die mediane Zeit bis zu einem Schub der Erkrankung ≥ 116 Tage für die mit LIFMIOR behandelten Patienten und 28 Tage für die Placebo-Patienten. Bei den Patienten, bei denen ein klinisches Ansprechen an Tag 90 auftrat und die in Teil 2 der Studie eintraten, setzte sich bei einigen mit LIFMIOR weiterbehandelten Patienten die Verbesserung zwischen dem 3. und 7. Monat fort, während bei den Placebo-Patienten keine Verbesserung auftrat.

Bei 58 pädiatrischen Patienten (Alter bei Studieneinschluss: ab 4 Jahre) aus der oben beschriebenen Studie wurde die Behandlung mit LIFMIOR bis zu 10 Jahre in einer offenen Langzeitstudie zur Prüfung der Sicherheit fortgesetzt. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen und schwerwiegenden Infektionen nahm während der Langzeitanwendung nicht zu.

In einem Patientenregister mit 594 Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis, von denen 39 Kinder 2 bis 3 Jahre alt waren, wurde die Langzeitsicherheit einer LIFMIOR-Monotherapie ($n = 103$), von LIFMIOR plus Methotrexat ($n = 294$) oder einer Methotrexat-Monotherapie ($n = 197$) über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren bewertet. Insgesamt wurden bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden waren, häufiger Infektionen berichtet (3,8 vs. 2 %) im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie und die mit der LIFMIOR-Anwendung im Zusammenhang stehenden Infektionen waren schwerwiegender.

In einer anderen offenen einarmigen Studie wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (15 Patienten im Alter von 2 bis 4, 23 Patienten im Alter von 5 bis 11 und 22 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren), 38 Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) und 29 Patienten mit Psoriasis-Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) über 12 Wochen mit einer wöchentlichen Dosis von 0,8 mg/kg LIFMIOR (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) behandelt. In jedem JIA-Subtyp erfüllte die Mehrzahl der Patienten die ACR-Pedi-30-Kriterien und zeigte klinische Verbesserungen in sekundären Endpunkten wie Anzahl schmerzhafter Gelenke und Gesamtbeurteilung des Arztes. Das Sicherheitsprofil war mit denjenigen aus anderen JIA-Studien konsistent.

Es wurden keine Studien an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen LIFMIOR-Behandlung bei Patienten zu beurteilen, die nicht innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn auf LIFMIOR ansprechen. Es wurden ebenfalls keine Studien bei Patienten mit JIA durchgeführt, um die Auswirkungen eines Absetzens oder einer Reduktion der empfohlenen LIFMIOR-Dosis nach Langzeitanwendung zu untersuchen.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert durch einen sPGA-Score von ≥ 3 , einschließlich ≥ 10 % an betroffener Körperoberfläche [BSA] und einem PASI von ≥ 12) untersucht. Geeignete Patienten hatten in der Vergangenheit eine Lichttherapie oder eine systemische Therapie erhalten oder hatten unzureichend auf eine topische Therapie angesprochen.

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) bzw. Placebo. In Woche 12 zeigten mehr von den in die LIFMIOR-Gruppe randomisierten Patienten ein positives Ansprechen bzgl. der Wirksamkeit (z. B. PASI 75) als von den in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten.

Ergebnisse nach 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einmal wöchentlich (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „befallsfrei“ bzw. „minimal“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abkürzung: sPGA = Static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

Nach 12 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patienten einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) für weitere 24 Wochen. Die jeweils beobachteten Ansprechraten der offenen und der doppelblinden Studienphasen waren vergleichbar.

Während einer randomisierten Absetzphase entwickelten signifikant mehr Patienten, die wieder in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, ein Krankheitsrezidiv (Verlust des PASI-75-Ansprechens) als solche Patienten, die wieder in die LIFMIOR-Gruppe randomisiert worden waren. Bei fortgesetzter Behandlung blieb das Therapieansprechen für bis zu 48 Wochen erhalten.

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einer einmal wöchentlichen LIFMIOR-Dosis von 0,8 mg/kg (bis zu 50 mg) wurde in einer offenen Verlängerungsstudie an 181 pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren im Anschluss an die oben genannte 48-Wochen-Studie untersucht. Die Langzeiterfahrungen mit LIFMIOR waren im Allgemeinen mit den ursprünglichen aus der 48-Wochen-Studie vergleichbar und ergaben keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etanercept-Serumspiegel wurden mit dem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA) bestimmt, durch den ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie die Ausgangssubstanz detektiert werden können.

Resorption

Etanercept wird langsam von der Injektionsstelle der subkutanen Injektion resorbiert, wobei eine maximale Konzentration ca. 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 76 %. Es ist zu erwarten, dass bei zweimal wöchentlicher Gabe die Steady-State-Konzentrationen ungefähr doppelt so hoch sind wie die Konzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis. Nach subkutaner Einzelgabe von 25 mg LIFMIOR wurden in gesunden Probanden durchschnittliche maximale Serumkonzentrationen von $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Im Steady State betrugen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: C_{max} : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} : 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l; die partielle AUC betrug 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR [n = 21] versus zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR [n = 16]). In einer offenen, zweiarmigen Einzeldosis- und Cross-over-Studie an gesunden Probanden zeigte sich, dass die Gabe einer einmaligen Injektion von 50 mg Etanercept pro ml bioäquivalent zu zwei simultanen Injektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml war.

In einer Analyse der Populationspharmakokinetik bei Patienten mit Morbus Bechterew betrug die Etanercept-AUC im Steady State 466 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg LIFMIOR (n = 154) bzw. 474 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg LIFMIOR (n = 148).

Verteilung

Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Etanercept verläuft biexponentiell. Für Etanercept beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 7,6 l, wogegen das Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen bei 10,4 l liegt.

Elimination

Etanercept wird langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist lang und liegt bei etwa 70 Stunden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die Clearance ungefähr 0,066 l/h und liegt damit ein wenig unterhalb des bei gesunden Probanden bestimmten Werts von 0,11 l/h. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von LIFMIOR bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Ein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Linearität

Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt, jedoch wurde innerhalb des Dosisbereichs keine Sättigung der Clearance festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Etanercept an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität im Urin beobachtet wurde, konnten bei Patienten mit akutem Nierenversagen keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt werden. Bei bestehender Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit akutem Leberversagen wurden keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Ältere Patienten

In einer Populations-Pharmakokinetik-Studie wurde der Einfluss des fortgeschrittenen Alters auf die Etanercept-Serumkonzentrationen untersucht. Die geschätzte Clearance und das geschätzte Verteilungsvolumen waren für Patienten zwischen 65 und 87 Jahren ähnlich wie die Schätzungen für Patienten unter 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

In einer Studie zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis mit polyartikulärem Verlauf wurden 69 Patienten (zwischen 4 und 17 Jahre alt) 0,4 mg Etanercept/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurden. Die jüngsten Kinder (4 Jahre alt) hatten eine verringerte Clearance (erhöhte Clearance, wenn auf das Körpergewicht normalisiert wurde) im Vergleich zu älteren Kindern (12 Jahre alt) und Erwachsenen. Die Simulation der Dosierung legt nahe, dass die Serumspiegel bei jüngeren Kindern deutlich erniedrigt sein werden, während ältere Kinder (10 bis 17 Jahre alt) Serumspiegel aufweisen werden, die denen der Erwachsenen ähneln.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis (im Alter von 4 bis 17 Jahren) erhielten einmal wöchentlich 0,8 mg Etanercept/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche) für bis zu 48 Wochen. Im Steady State reichten die mittleren Serumspiegel von 1,6 bis 2,1 µg/ml in Woche 12, 24 und 48. Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis und Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (die zweimal wöchentlich 0,4 mg Etanercept/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche erhielten) waren diese mittleren Konzentrationen vergleichbar. Diese mittleren Konzentrationen waren denjenigen von erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis ähnlich, die zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von LIFMIOR wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wird LIFMIOR für nicht mutagen befunden. Bedingt durch die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern in Nagetieren wurden mit LIFMIOR keine Kanzerogenitätsstudien sowie Standarduntersuchungen zur Fertilität und postnatalen Toxizität durchgeführt.

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2.000 mg LIFMIOR/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1.000 mg LIFMIOR/kg KG rief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe über 4 oder 26 aufeinanderfolgende Wochen von Dosen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die über 27-fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg, wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität durch LIFMIOR bei Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumchlorid
Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
Nicht einfrieren.

LIFMIOR kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

25 mg Injektionslösung in Fertigspritze

Klarglas-Spritze (Glastyp I) mit Edelstahlkanüle, Kautschuk-Verschlusskappe und Kunststoffkolben. Ein Umkarton enthält 4, 8 oder 24 Fertigspritzen mit LIFMIOR und 4, 8 oder 24 Alkoholtupfer. Die Verschlusskappe enthält Trockenkautschuk (Latex) (siehe Abschnitt 4.4). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

50 mg Injektionslösung in Fertigspritze

Klarglas-Spritze (Glastyp I) mit Edelstahlkanüle, Kautschuk-Verschlusskappe und Kunststoffkolben. Ein Umkarton enthält 2, 4 oder 12 Fertigspritzen mit LIFMIOR und 2, 4 oder 12 Alkoholtupfer. Die Verschlusskappe enthält Trockenkautschuk (Latex) (siehe Abschnitt 4.4). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Injektion sollte die LIFMIOR-Einweg-Fertigspritze Raumtemperatur erreicht haben (ca. 15 bis 30 Minuten). Die Verschlusskappe sollte bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht von der Fertigspritze entfernt werden. Die Lösung muss klar bis leicht opaleszent, farblos bis blassgelb oder blassbraun sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“ gegeben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

25 mg Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 50 mg Injektionslösung im Fertigpen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH₂- und CH₃-Regionen, nicht aber die CH₁-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist klar und farblos bis blassgelb oder blassbraun.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

LIFMIOR ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.

LIFMIOR kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden.

LIFMIOR ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

LIFMIOR reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrit bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.

LIFMIOR wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. LIFMIOR verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.

Axiale Spondyloarthritis

Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS])

Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben.

Plaque-Psoriasis

Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LIFMIOR sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew, der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis, der Plaque-Psoriasis oder der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen verfügt. LIFMIOR-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Der LIFMIOR-Fertigpen ist in einer Stärke von 50 mg erhältlich. Weitere Darreichungsformen von LIFMIOR sind in den Stärken 10 mg, 25 mg und 50 mg erhältlich.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR. Alternativ dazu zeigte sich, dass 50 mg LIFMIOR, einmal wöchentlich gegeben, sicher und wirksam sind (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR oder einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR.

Für alle oben genannten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht angesprochen haben, sollte eine Fortführung der Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene LIFMIOR-Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Die Behandlung mit LIFMIOR sollte bis zum Erreichen der Remission für bis zu 24 Wochen fortgesetzt werden. Für einige erwachsene Patienten kann eine Fortführung der Therapie über 24 Wochen hinaus angebracht sein (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Behandlung mit LIFMIOR indiziert ist, sollte die gleiche Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg betragen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung sowie die Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die LIFMIOR-Dosierung basiert auf dem Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen. Bei Patienten mit einem Gewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis festgelegt werden (Dosierung bei den spezifischen Indikationen siehe unten). Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Juvenile idiopathische Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen LIFMIOR-Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 25 mg pro Dosis). Bei Patienten, die nach 4 Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Für die Verabreichung an Kinder mit JIA und einem Gewicht unter 25 kg kann die Durchstechflasche mit der Stärke 10 mg besser geeignet sein.

Es wurden keine formalen klinischen Studien an Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende Sicherheitsdaten aus einem Patientenregister legen jedoch nahe, dass bei einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 0,8 mg/kg das Sicherheitsprofil bei Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren demjenigen bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Jahren und älter ähnlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 2 Jahren in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine erneute Behandlung mit LIFMIOR indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) betragen.

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird als subkutane Injektion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7, „Gebrauch des MYCLIC Fertigpens zur Injektion von LIFMIOR“ gegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Sepsis oder Risiko einer Sepsis

Eine Behandlung mit LIFMIOR sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname sowie die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte protokolliert (oder eingetragen) werden.

Infektionen

Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit LIFMIOR auf Infektionen hin untersucht werden, wobei die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Etanercept mit ca. 70 Stunden (von 7 bis 100 Stunden) zu berücksichtigen ist.

Unter Anwendung von LIFMIOR wurden schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, Listeriose und Legionellose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Infektionen wurden durch Bakterien, Mykobakterien, Pilze, Viren und Parasiten (einschließlich Protozoen) verursacht. In einigen Fällen, insbesondere bei Pilz- und anderen opportunistischen Infektionen, wurde die Infektion nicht erkannt. Dies führte zu einer Verzögerung einer geeigneten Behandlung und manchmal zum Tod. Bei der Untersuchung auf Infektionen sollte das Risiko für Patienten hinsichtlich relevanter opportunistischer Infektionen (z. B. Exposition gegenüber endemischen Mykosen) in Betracht gezogen werden.

Patienten, die während der LIFMIOR-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von LIFMIOR sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie die Anwendung von LIFMIOR bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder mit Begleiterkrankungen, die Infektionen begünstigen können, wie z. B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes, in Betracht ziehen.

Tuberkulose

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurden Fälle von aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und extrapulmonaler Tuberkulose beobachtet.

Vor Beginn einer Behandlung mit LIFMIOR müssen alle Patienten sowohl auf eine aktive als auch auf eine inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine eingehende Anamnese bezüglich einer Tuberkulosevorerkrankung des Patienten oder möglichen früheren Tuberkulosekontakten sowie bezüglich einer früheren bzw. derzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva einschließen. Bei allen Patienten sollten entsprechende Voruntersuchungen, wie Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests im Patientenpass zu dokumentieren. Verordnende Ärzte sollen die Risiken falsch-negativer Ergebnisse der Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, berücksichtigen.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf eine LIFMIOR-Therapie nicht eingeleitet werden. Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss die Anti-Tuberkulose-Therapie vor der ersten Gabe von LIFMIOR entsprechend nationaler Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer LIFMIOR-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer LIFMIOR-Therapie Symptome auftreten, die auf eine Tuberkulose hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/ Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung wurde bei Patienten berichtet, die zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert waren und gleichzeitig TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, erhielten. Hierunter waren auch Berichte über eine Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Anti-HBc-positiv, aber HBsAg-negativ waren. Vor Einleiten einer LIFMIOR-Therapie sollten die Patienten auf eine HBV-Infektion getestet werden. Für Patienten, bei denen der HBV-Test positiv ausfällt, wird die Vorstellung bei einem Arzt empfohlen, der über Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B verfügt. Vorsicht ist geboten, wenn LIFMIOR bei Patienten angewendet wird, die bereits eine HBV-Infektion hatten. In diesem Fall sollten die Patienten während der gesamten Therapie und noch mehrere Wochen nach deren Beendigung auf Krankheitszeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Behandlung von HBV-Infizierten mit antiviraler Therapie und gleichzeitiger Therapie mit TNF-Antagonisten vor. Wenn bei einem Patienten eine HBV-Infektion auftritt, sollte LIFMIOR abgesetzt werden und es sollte eine wirksame antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde von einer Hepatitis-C-Verschlechterung berichtet. Bei Patienten mit einer Hepatitis C in der Anamnese muss LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von LIFMIOR und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit LIFMIOR allein mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie in Zusammenhang gebracht. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird die kombinierte Anwendung von LIFMIOR und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Allergische Reaktionen

Unter der Anwendung von LIFMIOR wurden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Die allergischen Reaktionen schlossen Angioödem und Urtikaria ein; außerdem traten schwerwiegende Reaktionen auf. Bei Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die LIFMIOR-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die Kanülenkappe des Fertigpens enthält Latex (Trockenkautschuk), der Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen kann, wenn LIFMIOR von Personen mit bekannter oder möglicher Latex-Überempfindlichkeit gehandhabt oder bei diesen angewendet wird.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, die Wirtsabwehr von Infektionen und malignen Erkrankungen beeinflussen, da TNF Entzündungsprozesse auslöst und zelluläre Immunreaktionen verändert. In einer Studie mit 49 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Reduktion allergischer Spätreaktionen, eine Verminderung der Immunglobulinspiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt.

2 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelten eine Varizelleninfektion und die Krankheitszeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne Spätfolgen abheilten. Patienten mit einer signifikanten Varizella-Viren-Exposition sollten die LIFMIOR-Behandlung vorübergehend unterbrechen und es sollte eine Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin erwogen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LIFMIOR bei Patienten mit Immunsuppression wurden nicht untersucht.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Solide Tumoren und hämatopoetische maligne Erkrankungen (außer Hautkrebs)

In der Zeit nach Markteinführung wurden Berichte über verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Innerhalb kontrollierter Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von Lymphomen beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten, und das Follow-up von Placebo-Patienten war kürzer als das von Patienten mit einer TNF-Antagonisten-Therapie. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten gemeldet, die mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und langfristig bestehender hochaktiver entzündlicher Erkrankung ist das Grundrisiko für Lymphome und Leukämie erhöht, wodurch die Risikoeinschätzung erschwert wird.

Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder anderen hämatopoetischen malignen Erkrankungen oder soliden Tumoren bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese eine Therapie mit TNF-Antagonisten in Erwägung gezogen wird. Ebenso ist eine Weiterbehandlung bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln, mit Vorsicht abzuwägen.

Nach Markteinführung wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu einem Alter von 22 Jahren), die mit TNF-Antagonisten (Initiierung der Therapie ≤ 18 Jahre), einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, maligne Erkrankungen gemeldet, davon einige mit tödlichem Ausgang. Etwa die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die übrigen Fälle repräsentierten ein Spektrum an unterschiedlichen malignen Erkrankungen und schlossen seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit einer Immunsuppression einhergehen, ein. Ein Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen bei mit TNF-Antagonisten behandelten Kindern und Jugendlichen kann nicht ausgeschlossen werden.

Hautkrebs

Bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, wurde über Melanome und nicht melanozytären Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde seit Markteinführung sehr selten über Fälle von Merkelzellkarzinomen berichtet. Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ergab mehr Fälle von NMSC bei mit LIFMIOR behandelten Patienten als bei den Kontrollpatienten – insbesondere bei Patienten mit Psoriasis.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit LIFMIOR verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit LIFMIOR behandelten Patienten vorhanden. In einer doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Woche 1 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die LIFMIOR erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff aufzubauen. Allerdings waren die Titer in der Summe geringgradig niedriger. Einige Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten, die kein LIFMIOR erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

Die Behandlung mit LIFMIOR kann die Bildung von Autoantikörpern hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämie berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Daher sollte LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutdyskrasie (fehlerhafter Blutzusammensetzung) in der Anamnese. Alle Patienten und Eltern-/Pflegepersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort den Arzt aufsuchen sollten, wenn beim Patienten während der LIFMIOR-Therapie Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Diese Patienten sollten umgehend untersucht werden, einschließlich des Differenzialblutbilds; falls sie durch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist LIFMIOR abzusetzen.

Neurologische Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem gab es selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit LIFMIOR an Patienten mit multipler Sklerose durchgeführt wurden, haben klinische Studien mit anderen TNF-Antagonisten bei Patienten mit multipler Sklerose einen Anstieg der Krankheitsaktivität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder kürzlich neu aufgetretener Entmarkungskrankheit oder bei Patienten, bei denen in Betracht gezogen werden muss, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Entmarkungskrankheit besteht, sollte LIFMIOR daher nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, angewendet werden.

Kombinationsbehandlung

In einer 2-jährigen kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ergaben sich bei der Kombination von LIFMIOR und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Sicherheit. Das Sicherheitsprofil von LIFMIOR, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen LIFMIOR und Methotrexat als Monotherapie verabreicht worden waren.

Langzeitstudien zur Bewertung der Sicherheit der Kombinationstherapie dauern an. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von LIFMIOR bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Die Anwendung von LIFMIOR in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder der Lichttherapie zur Behandlung von Psoriasis ist nicht untersucht worden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Basierend auf den pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich; die klinische Erfahrung mit diesen Patienten ist begrenzt.

Kongestive Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte LIFMIOR bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) mit Vorsicht anwenden. Nach Markteinführung gab es Berichte über eine Verschlechterung einer CHF bei mit LIFMIOR behandelten Patienten mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Es gab außerdem selten (< 0,1 %) Berichte von neu auftretender CHF, einschließlich CHF bei Patienten ohne bekannte bereits bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung. Einige dieser Patienten waren jünger als 50 Jahre. Zwei groß angelegte klinische Studien zur Anwendung von LIFMIOR bei der Behandlung der CHF wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der CHF bei mit LIFMIOR behandelten Patienten hin.

Alkoholhepatitis

In einer randomisierten placebokontrollierten Phase-II-Studie mit 48 hospitalisierten Patienten, die entweder LIFMIOR oder Placebo zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Alkoholhepatitis erhielten, war LIFMIOR nicht wirksam und die Mortalitätsrate nach 6 Monaten war bei mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher. Daher darf LIFMIOR nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkoholhepatitis angewendet werden. Ärzte sollten LIFMIOR mit Vorsicht bei Patienten anwenden, die auch an mittelschwerer bis schwerer Alkoholhepatitis leiden.

Wegener-Granulomatose

Die Ergebnisse einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 89 erwachsenen Patienten, die zusätzlich zu ihrer laufenden Standardtherapie (einschließlich Cyclophosphamid oder Methotrexat und Glukokortikoiden) für die mediane Dauer von 25 Monaten mit LIFMIOR behandelt wurden, zeigten nicht, dass LIFMIOR eine wirksame Behandlungsoption der Wegener-Granulomatose ist. Die Inzidenz verschiedener anderer Erkrankungen, die nicht die Haut betreffen, war bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. LIFMIOR wird zur Behandlung der Wegener-Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetesbehandlung

Nach Einleitung einer LIFMIOR-Therapie bei Patienten unter gleichzeitiger medikamentöser Diabetesbehandlung wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, die bei einigen dieser Patienten die Reduktion der Anti-Diabetes-Medikation erforderlich machten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den Phase-III-Studien zur rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und zum Morbus Bechterew wurde bei LIFMIOR-Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt kein Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender Infektionen beobachtet. Trotzdem ist Vorsicht bei der Behandlung älterer Patienten geboten, und es sollte besonders auf das Auftreten von Infektionen geachtet werden.

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, soweit möglich, vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltenden Impfempfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD) und Uveitis bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über IBD und Uveitis (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und LIFMIOR behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit LIFMIOR oder mit Anakinra behandelt wurden (historische Daten) eine höhere Anzahl schwerwiegender Infektionen beobachtet.

Außerdem wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit erwachsenen Patienten, die Methotrexat als Basistherapie erhielten, beobachtet, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7 %) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zudem zeigte die Kombination von LIFMIOR und Anakinra keinen zusätzlichen klinischen Nutzen und wird deshalb nicht empfohlen.

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung mit Sulfasalazin

In einer klinischen Studie erhielten erwachsene Patienten übliche Sulfasalazin-Dosen und zusätzlich LIFMIOR. Im Vergleich zu den nur mit LIFMIOR bzw. Sulfasalazin behandelten Patientengruppen kam es bei Patienten in der Kombinationsgruppe zu einem statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Sulfasalazin in Betracht ziehen.

Keine Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von LIFMIOR und Glukokortikoiden, Salicylaten (Ausnahme Sulfasalazin), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine Wechselwirkungen festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen.

In Studien wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Methotrexat, Digoxin oder Warfarin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der LIFMIOR-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode in Betracht ziehen, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Die Auswirkungen von

Etanercept auf den Schwangerschaftsausgang wurden in zwei Kohorten-Beobachtungsstudien untersucht. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde (n = 370), verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (n = 164) (adjustierte Odds Ratio 2,4, 95%-KI: 1,0–5,5). Die Arten schwerer Geburtsfehler entsprachen denen, die auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten berichtet werden, wobei ein bestimmtes Muster von Anomalien nicht erkennbar war. Es wurde keine Änderung der Rate an spontanen Aborten, Totgeburten oder weniger schweren Missbildungen beobachtet. In einer anderen Register-Beobachtungsstudie in mehreren Ländern, in der das Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit Exposition gegenüber Etanercept in den ersten 90 Tagen der Schwangerschaft (n = 425) verglichen wurde mit Frauen mit Exposition gegenüber nicht-biologischen Arzneimitteln (n = 3.497), wurde kein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler gefunden (nicht bereinigte Odds Ratio [OR] = 1,22, 95%-KI: 0,79–1,90; adjustierte OR = 0,96, 95%-KI: 0,58–1,60 nach Adjustierung für Land, Erkrankung der Mutter, Parität, Alter der Mutter und Rauchen in der Frühschwangerschaft). In dieser Studie zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für weniger schwere Geburtsfehler, Frühgeburten, Totgeburten oder Infektionen im ersten Lebensjahr bei Säuglingen von Müttern mit Exposition gegenüber Etanercept in der Schwangerschaft. LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit LIFMIOR behandelt wurden. Die klinische Auswirkung hiervon ist nicht bekannt, jedoch können die Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Im Allgemeinen wird eine Gabe von Lebendimpfstoffen an Säuglinge für einen Zeitraum von 16 Wochen nach der letzten LIFMIOR-Dosis der Mutter nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen Berichte vor, dass Etanercept nach subkutaner Gabe beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten ging Etanercept nach subkutaner Gabe in die Milch über und konnte im Serum der Jungtiere nachgewiesen werden. Da Immunoglobuline, wie auch viele andere Arzneimittel, in die Muttermilch übergehen können, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit LIFMIOR zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Rötung und Blutung an der Einstichstelle), Infektionen (wie Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Blasenentzündungen und Hautinfektionen), allergische Reaktionen, Entwicklung von Autoantikörpern, Juckreiz und Fieber.

Außerdem wurden für LIFMIOR schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie LIFMIOR, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann das körpereigene Abwehrsystem gegen Infektionen und Krebs beeinflussen. Schwerwiegende Infektionen betreffen weniger als 1 von 100 mit LIFMIOR behandelte Patienten. Die Berichte schlossen Infektionen und Sepsis mit tödlichem und lebensbedrohlichem Verlauf ein. Außerdem wurden verschiedene maligne

Erkrankungen unter der Anwendung von LIFMIOR berichtet, einschließlich Brust-, Lungen-, Haut- und Lymphdrüsen(Lymphom)-krebs.

Ferner wurden schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen berichtet. Diese schließen seltene Fälle von Panzytopenie und sehr seltene Fälle von aplastischer Anämie ein. Bei der Anwendung von LIFMIOR wurden selten zentrale und sehr selten periphere demyelinisierende Ereignisse beobachtet. Es gab seltene Fälle von Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Vaskulitis.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion)*		Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Entzündung des Unterhautgewebes [z. B. Erysipel], bakterielle Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*	Tuberkulose, opportunistische Infektion (einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien- , atypischer Mykobakterien- und Virusinfektionen sowie Legionellose)*		Hepatitis B- Virus- Reaktivierung, Listeriose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4), Lymphom, Leukämie		Merkelzell- karzinom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozyto- penie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie*	Aplastisch e Anämie*	Histiozytose hämophago- zytisch (Makrophagen- aktivierungs- syndrom)*
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes), Bildung von Autoanti- körpern*	Vaskulitis (einschließlich Anti- Neutrophilen- zytoplasmatische- Antikörper- positive Vaskulitis)	Schwere allergische/ anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Broncho- spasmus), Sarkoidose		Verschlechte- rung der Symptome einer Dermato- myositis

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems				Entmyelinisierende Prozesse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4), periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré- Syndrom, chronisch- entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Anfälle		
Augenerkran- kungen			Erhöhte, Skleritis			
Herzerkrankun- gen			Verschlechte- rung einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Erstmanifestation einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*		
Leber- und Gallenerkran- kungen			Erhöhte Leberenzyme*	Autoimmunhepatitis*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Psoriasis (einschließlich Erstmanifesta- tion oder Verschlechte- rung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen), Urtikaria, psoriasistiger Hautausschlag	Stevens-Johnson- Syndrom, kutane Vaskulitis (einschließlich Hypersensibili- tätsvaskulitis), Erythema multiforme, lichenoid Reaktionen	Toxisch- epidermal e Nekrolyse	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen				Kutaner Lupus erythematoses, subakuter kutaner Lupus erythematoses, Lupus-ähnliches Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*	Pyrexie				

* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Bei 4.114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren mit LIFMIOR behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten 129 neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Raten und Inzidenzen waren den für die untersuchte Population zu erwartenden ähnlich. Insgesamt wurden in klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren bei 240 mit LIFMIOR behandelten, an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten 2 maligne Erkrankungen gemeldet. In klinischen Studien, die in einem Zeitraum von mehr als 2 Jahren mit 351 an Morbus Bechterew erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten durchgeführt worden sind, wurden 6 maligne Erkrankungen gemeldet. In doppelblinden und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren traten in einer Gruppe von 2.711 mit LIFMIOR behandelten Plaque-Psoriasis-Patienten 30 maligne Erkrankungen und 43 Fälle von nichtmelanozytärem Hautkrebs auf.

In klinischen Studien wurden in einer Gruppe von 7.416 an rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Psoriasis erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten 18 Lymphome gemeldet.

Berichte über verschiedene Malignome (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) wurden ebenfalls in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Vergleich zu Placebo traten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die mit LIFMIOR behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (36 % vs. 9 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten gewöhnlich innerhalb des 1. Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa 3 bis 5 Tagen zurück. In den meisten Fällen wurden die Reaktionen an der Injektionsstelle in der LIFMIOR-Behandlungsgruppe nicht behandelt. Die Mehrheit der behandelten Patienten erhielt topische Präparate, wie z. B. Kortikosteroide oder orale Antihistaminika. Des Weiteren kam es bei einigen Patienten zu „Recall“-Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Hautreaktionen an der zuletzt verwendeten Injektionsstelle mit gleichzeitigem Auftreten von

Reaktionen an vorherigen Injektionsstellen gekennzeichnet waren. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen vorübergehend und traten während der Behandlung nicht erneut auf.

In kontrollierten Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis zeigten etwa 13,6 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber 3,4 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Infektionen

In placebokontrollierten Studien wurde keine Zunahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotikagabe erfordernde Infektionen) beobachtet. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,3 % der mit LIFMIOR über eine Dauer von bis zu 48 Monaten behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis auf. Diese Infektionen umfassten Abszess (an unterschiedlichen Stellen), Bakteriämie, Bronchitis, Bursitis, Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Cholezystitis, Diarrhoe, Divertikulitis, Endokarditis (vermutet), Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Unterschenkelgeschwür, Mundinfektion, Osteomyelitis, Otitis, Peritonitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Sepsis, septische Arthritis, Sinusitis, Hautinfektion, Hautgeschwür, Harnwegsinfektion, Vaskulitis und Wundinfektion. In der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit LIFMIOR als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, waren die Raten der schwerwiegenden Infektionen innerhalb der Behandlungsgruppen vergleichbar. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination von LIFMIOR und Methotrexat mit einem Anstieg der Infektionsrate einhergeht.

In placebokontrollierten Studien über bis zu 24 Wochen gab es keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen der mit LIFMIOR und der mit Placebo behandelten Patientengruppe mit Plaque-Psoriasis. Bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten traten schwerwiegende Infektionen wie Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis, Gastritis, Appendizitis, Streptokokken-Infektion, Myositis, septischer Schock, Divertikulitis und Abszess auf. In den doppelblinden und offenen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei 1 Patienten eine schwerwiegende Infektion (Pneumonie) berichtet.

Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von LIFMIOR berichtet; bei den berichteten Krankheiten handelt es sich um Bakterien, Mykobakterien (einschließlich Tuberkulose), Viren und Pilze. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der LIFMIOR-Behandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (z. B. Diabetes, kongestive Herzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte) (siehe Abschnitt 4.4). Eine Behandlung mit LIFMIOR kann die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen.

Im Zusammenhang mit LIFMIOR wurden opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, parasitärer Infektionen (einschließlich Protozoeninfektionen), Virusinfektionen (einschließlich Herpes zoster), Bakterieninfektionen (einschließlich *Listeria* und *Legionella*) und Infektionen mit atypischen Mykobakterien, gemeldet. In den gepoolten Datensätzen von den 15.402 mit LIFMIOR in klinischen Studien behandelten Patienten betrug die Inzidenz aller opportunistischen Infektionen 0,09 %. Die expositionsbereinigte Rate betrug 0,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Nach Markteinführung waren etwa die Hälfte aller weltweit gemeldeten Fälle von opportunistischen Infektionen invasive Pilzinfektionen. Zu den am häufigsten gemeldeten invasiven Pilzinfektionen gehörten *Candida*-, *Pneumocystis*-, *Aspergillus*- und *Histoplasma*-Infektionen. Bei den Patienten, die opportunistische Infektionen entwickelten, waren invasive Pilzinfektionen für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Die Mehrzahl der Berichte mit tödlichem Ausgang stammte von Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonie, unspezifischen systemischen Pilzinfektionen und Aspergillose (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von erwachsenen Patienten auf Autoantikörper untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA ($\geq 1:40$) bei den mit

LIFMIOR behandelten Patienten (11 %) höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Ebenso wurde eine vermehrte Bildung von neuen positiven Doppelstrang-DNA-Antikörpern mittels Radioimmunoassay (15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und *Crithidia-luciliae*-Assay (3 % der LIFMIOR-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Der Anteil der Patienten, der unter LIFMIOR-Behandlung Antikardiolipin-Antikörper entwickelte, war im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten in ähnlicher Weise erhöht. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit LIFMIOR auf die Entstehung von Autoimmunkrankheiten ist unbekannt.

In seltenen Fällen wurde über Patienten, einschließlich Rheumafaktor-positiver Patienten, berichtet, die andere Autoantikörper in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom oder Hautausschlägen entwickelten; dieses passte aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie zu einem subakuten kutanen Lupus oder diskoiden Lupus.

Panzytopenie und aplastische Anämie

Seit Markteinführung traten Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie auf, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,06 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung 0,47 % (Häufigkeit gelegentlich). Seit Markteinführung traten Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose) auf, einige von ihnen mit tödlichem Verlauf.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/139) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1.000/\text{mm}^3$). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich eine Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), die sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erhöhte Leberenzyme

In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,54 % (Häufigkeit gelegentlich). In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis 4,18 % (Häufigkeit häufig).

Autoimmunhepatitis

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,02 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis 0,24 % (Häufigkeit gelegentlich).

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei

erwachsenen Patienten beobachtet wurden. Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

Die bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassten Varizelleninfektionen mit den Krankheitszeichen und Symptomen einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden (siehe auch Abschnitt 4.4), Blinddarmentzündung, Gastroenteritis, Depression/ Persönlichkeitsstörung, Hautgeschwür, Ösophagitis/ Gastritis, septischer Schock (hervorgerufen durch Gruppe-A-Streptokokken), Diabetes mellitus Typ I, Weichteilinfektion und postoperative Wundinfektion.

In einer Studie mit Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 4 bis 17 Jahren entwickelten 43 von 69 Kindern (62 %) während der LIFMIOR-Behandlung in den ersten 3 Studienmonaten (Phase I, offen) eine Infektion. Häufigkeit und Schwere der Infektionen waren bei den 58 Patienten, die 12 Monate an der offenen Folgestudie teilnahmen, ähnlich. Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis waren den in klinischen Studien mit LIFMIOR bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignissen ähnlich, die Mehrheit davon verlief leicht. Einige unerwünschte Ereignisse wurden bei den 69 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, die über 3 Monate mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zu den 349 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger festgestellt. Diese umfassten Kopfschmerzen (19 % der Patienten, 1,7 Ereignisse pro Patientenjahr), Übelkeit (9 %, 1,0 Ereignis pro Patientenjahr), Bauchschmerzen (19 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr) und Erbrechen (13 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr).

Es lagen 4 Berichte über ein Makrophagenaktivierungssyndrom in klinischen Studien zu juveniler idiopathischer Arthritis vor.

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Uveitis nach Markteinführung, einschließlich einer sehr geringen Anzahl an Fällen mit einer positiven Reexposition (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

In einer 48-wöchigen Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis waren die berichteten Nebenwirkungen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosis war die intravenöse Gabe von 32 mg/m² gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m². Ein Patient mit rheumatoider Arthritis verabreichte sich selber versehentlich zweimal wöchentlich 62 mg LIFMIOR subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für LIFMIOR ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01

Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein dominantes Zytokin im Entzündungsprozess der rheumatoiden Arthritis. Erhöhte TNF-Spiegel wurden ebenfalls in der Synovialis und den psoriatischen Plaques von Patienten mit Psoriasis-Arthritis sowie im Serum und im synovialen Gewebe von Patienten mit Morbus Bechterew gefunden. Bei der Plaque-Psoriasis führt die Infiltration durch Entzündungszellen – einschließlich T-Zellen – im Vergleich zu nicht betroffenen Hautarealen zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. TNF und Lymphotoxin sind proinflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächenrezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55)- und 75-Kilodalton (p75)-Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in membrangebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimere vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimere lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb potentere kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an dessen Zellrezeptoren. Des Weiteren führt die Verwendung einer Immunglobulin-Fc-Region als Verbindungselement bei der Konstruktion dimerer Rezeptoren zu einer längeren Serumhalbwertszeit.

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch proinflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinasen) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Daten aus vier randomisierten, kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Morbus Bechterew, einer Studie bei Erwachsenen mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis, drei Studien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In diese Studie wurden 234 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen die Therapie mit mindestens einem, aber höchstens vier Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) versagt hatte, eingeschlossen. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 aufeinanderfolgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) ausgedrückt.

Nach 3 und 6 Monaten waren die Raten des ACR-20- und ACR-50-Ansprechens bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: LIFMIOR 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: LIFMIOR 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; $p < 0,01$ LIFMIOR gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für Raten des ACR-20- als auch des ACR-50-Ansprechens).

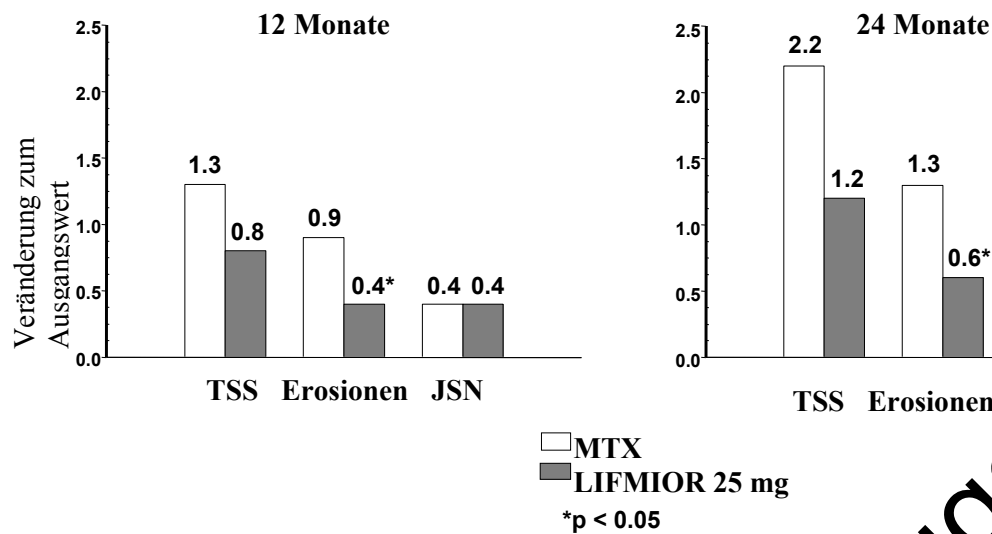
Etwa 15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten erzielten ein ACR-70-Ansprechen in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit LIFMIOR behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 Monaten kam es in fast allen Fällen zu einem klinischen Ansprechen. Es wurde beobachtet, dass das Ansprechen von der verabreichten Dosis abhing; Ergebnisse mit 10 mg lagen zwischen den mit Placebo und 25 mg erhaltenen Ergebnissen. LIFMIOR war bzgl. aller ACR-Kriterien sowie anderer nicht in den ACR-Kriterien enthaltenen Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, wie z. B. Morgensteifigkeit, signifikant besser als Placebo. Ein Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus (Health Assessment Questionnaire, HAQ), in dem u.a. auch physische Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate aufgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

Nach Absetzen von LIFMIOR traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb 1 Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigten, dass bei Wiederaufnahme der LIFMIOR-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit LIFMIOR behandelt wurden. In offenen Langzeit-Anschlussstudien zur fortgesetzten LIFMIOR-Behandlung wurde bei den Patienten unter kontinuierlicher LIFMIOR-Behandlung ein bis zu 10 Jahre andauerndes Ansprechen beobachtet.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten wirkstoffkontrollierten Studie mit verblindeter radiologischer Auswertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie waren 632 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (< 3-jährige Dauer) eingeschlossen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR wurden für bis zu 24 Monate zweimal wöchentlich subkutan (s.c.) verabreicht. Die Methotrexat-Dosen wurden von 7,5 mg/Woche bis maximal 20 mg/Woche innerhalb der ersten 8 Studienwochen erhöht und danach für bis zu 24 Monate beibehalten. Die mit 25 mg LIFMIOR erzielte klinische Besserung sowie das Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 2 Wochen entsprachen den Beobachtungen in den vorherigen Studien und hielten bis zu 24 Monate an. Bei Studienbeginn war die Bewegungsfreiheit der Patienten mittelmäßig eingeschränkt, mit einem mittleren HAQ-Score von 1,4 bis 1,5. Die Behandlung mit 25 mg LIFMIOR führte nach 12 Monaten zu einer erheblichen Verbesserung. Dabei erzielten etwa 44 % der Patienten einen Wert im Normbereich (HAQ-Score < 0,5). Dieser Erfolg hielt auch im 2. Studienjahr an.

In dieser Studie wurde die Schädigung der Gelenkstruktur radiologisch beurteilt und als Änderung des Total Sharp-Score (TSS) und seiner Komponenten „Ausmaß der Erosionen“ und „Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspalts (Joint Space Narrowing [JSN] Score)“ ausgedrückt. Röntgenbilder von Händen/ Handgelenken und Füßen wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Dabei hatte die Gabe von 10 mg LIFMIOR durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als die 25-mg-Dosis. LIFMIOR 25 mg war hinsichtlich des Ausmaßes der Erosionen Methotrexat signifikant überlegen, sowohl 12 als auch 24 Monate nach Studienbeginn. Die Unterschiede hinsichtlich TSS und JSN waren zwischen Methotrexat und LIFMIOR 25 mg nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

Radiologische Progression: Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von < 3-jähriger Erkrankungsdauer



In einer weiteren wirkstoffkontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurden die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die radiologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit LIFMIOR als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, mediane Dosis: 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gestartete Kombinationstherapie von LIFMIOR und Methotrexat verglichen. In die Studie waren 682 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Dauer (Median 5 Jahre) eingeschlossen, die ein weniger als zufriedenstellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat zeigten bedeutend besseres ACR-20-, ACR-50- und ACR-70-Ansprechen sowie eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten in einer der Monotherapiegruppen (Ergebnisse siehe nachfolgende Tabelle). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet.

**Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit nach 12 Monaten:
Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat vs. LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat bei
Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer**

Endpunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR-Ansprechraten^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			
Ausgangswert ^b	5,5	5,7	5,5
Woche 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
Woche 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

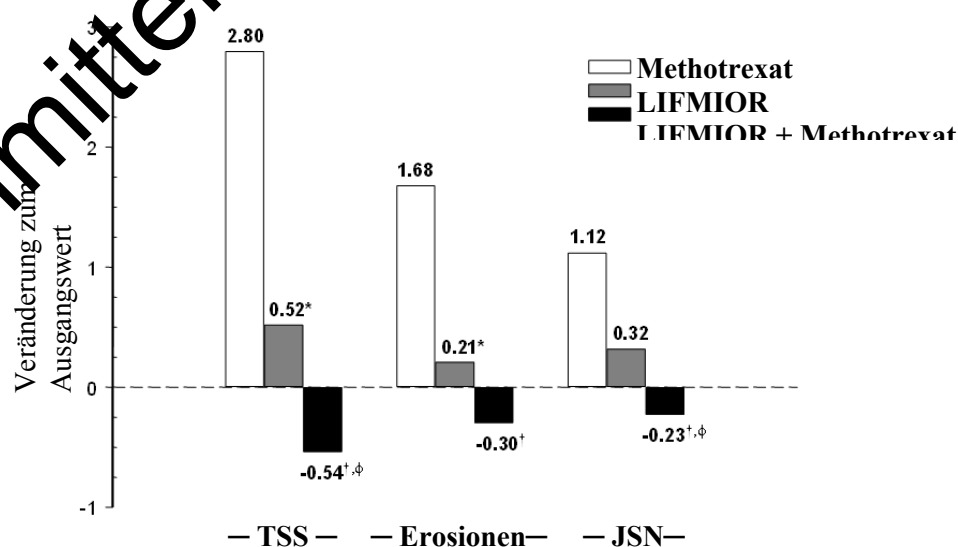
b: Werte für Disease Activity Score (DAS) sind Mittelwerte.

c: Remission wird definiert als DAS < 1,6.

Paarweiser Vergleich der p-Werte: † = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und φ = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR.

Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der LIFMIOR-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der radiologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe unten stehende Grafik).

Radiologische Progression: Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat vs. LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer (12-Monats-Ergebnisse)



Paarweiser Vergleich der p-Werte: * = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat, † = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und $\phi = p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet. In ähnlicher Weise wurden nach 24 Monaten auch signifikante Vorteile einer Monotherapie mit LIFMIOR im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat beobachtet.

In der Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Änderung $< 0,5$) nach 24 Monaten in den mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu denen, die nur mit LIFMIOR oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 50 % bzw. 36 %; $p < 0,05$), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Bei Patienten, die die gesamte Therapie von 24 Monaten absolvierten, lagen die Raten der Nicht-Progression bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 50 mg LIFMIOR (2 s.c.-Injektionen zu je 25 mg) einmal wöchentlich wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 429 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bewertet. In dieser Studie erhielten 53 Patienten Placebo, 214 Patienten einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsregime für LIFMIOR waren in der 8. Woche bezüglich des Effekts auf Krankheitszeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis vergleichbar. Die Daten der 16. Woche zeigten keine Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der beiden Behandlungsregime. Eine einzige Injektion mit 50 mg LIFMIOR pro ml war bioäquivalent zu zwei Simultan-Injektionen mit je 25 mg LIFMIOR pro ml.

Erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 205 Patienten mit Psoriasis-Arthritis untersucht. Die Patienten waren im Alter von 18 bis 70 Jahren und hatten eine aktive Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene Gelenke, ≥ 3 druckempfindliche Gelenke) in mindestens einer der folgenden Verlaufsformen: (1) Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP), (2) polyartikuläre Arthritis (Fehlen von Rheumaknoten und Vorliegen einer Psoriasis), (3) Arthritis mutilans, (4) asymmetrische Psoriasis-Arthritis oder (5) Spondylitis-ähnliche Ankylose. Die Patienten hatten auch Psoriasis (Plaque-Typ), bei der die charakteristische Zielläsion einen Durchmesser von ≥ 2 cm aufwies. Die Patienten waren zuvor mit nichtsteroidalen Antirheumatika (86 %), Basistherapeutika (80 %) und Kortikosteroiden (24 %) behandelt worden. Die Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt wurden (konstante Dosis für ≥ 2 Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von ≤ 25 mg Methotrexat/Woche fortsetzen. LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo wurden für die Dauer von 6 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Am Ende der doppelblinden Studie konnten die Patienten an einer offenen Langzeit-Anschlussstudie mit einer Gesamtlaufzeit von bis zu 2 Jahren teilnehmen.

Das klinische Ansprechen wurde als Prozentsatz der Patienten, die ein Ansprechen von ACR 20, 50 oder 70 erreichten, und als Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung der Psoriasis-Arthritis-Ansprechkriterien (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) ausgedrückt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Ansprechen der Patienten mit Psoriasis-Arthritis in placebokontrollierten Studien

Ansprechen der Psoriasis-Arthritis	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
Monat 3	15	59 ^b
Monat 6	13	50 ^b
ACR 50		
Monat 3	4	38 ^b
Monat 6	4	37 ^b
ACR 70		
Monat 3	0	11 ^b
Monat 6	1	9 ^c
PsARC		
Monat 3	31	72 ^b
Monat 6	23	73 ^b

a: 25 mg LIFMIOR s.c. zweimal wöchentlich

b: $p < 0,001$; LIFMIOR vs. Placebo

c: $p < 0,01$; LIFMIOR vs. Placebo

Bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit LIFMIOR behandelt wurden, war das klinische Ansprechen bereits beim ersten Besuch (nach 4 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 6 Monaten an. LIFMIOR war signifikant besser als Placebo bei allen Parametern der Krankheitsaktivität ($p < 0,001$). Die Ansprechen mit und ohne Methotrexat als Begleitmedikation waren miteinander vergleichbar. Die Lebensqualität der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurde zu jedem Zeitpunkt mittels der im HAQ aufgeführten Fragen zu physischen Einschränkungen ermittelt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten zu allen Zeitpunkten eine signifikante Besserung der Parameter zu physischen Einschränkungen ($p < 0,001$).

In der Studie zur Psoriasis-Arthritis wurden radiologische Veränderungen bewertet. Röntgenbilder von Händen und Handgelenken wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Der modifizierte TSS nach 12 Monaten wird in der unten aufgeführten Tabelle dargestellt. In einer Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Veränderung $\leq 0,5$) nach 12 Monaten in der LIFMIOR-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (73 % vs. 47 % bzw. $p \leq 0,001$) größer war. Die Auswirkung von LIFMIOR auf die radiologische Progression blieb bei Patienten, die die Therapie während des 2. Jahres aufrechterhielten, weiterhin bestehen. Die Verlangsamung der peripheren Gelenkschäden wurde bei Patienten mit polyartikulärer symmetrischer Gelenkbeteiligung beobachtet.

Mittlere (SE) jährliche Änderung des Total Sharp Score gegenüber dem Ausgangswert

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

SE – Standard Error = Standardfehler

a. $p = 0,0001$

Die LIFMIOR-Behandlung führte zu einer Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit während der doppelblinden Phase, die während des längeren Behandlungszeitraums von bis zu 2 Jahren anhielt.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege der Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit einer dem Morbus Bechterew ähnlichen Verlaufsform der Psoriasis-Arthritis und bei Patienten mit der Verlaufsform Arthritis mutilans.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden keine Studien mit einem Dosierungsschema von einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR durchgeführt. Die Bewertung der Wirksamkeit für das Dosierungsschema der einmal wöchentlichen Gabe bei diesen Patienten basiert auf Daten aus der Studie bei Patienten mit Morbus Bechterew.

Erwachsene Patienten mit Morbus Bechterew

Die Wirksamkeit von LIFMIOR bei Morbus Bechterew wurde in 3 randomisierten, doppelblinden Studien untersucht, bei denen die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg LIFMIOR vs. Placebo verglichen wurde. Von den insgesamt 401 eingeschlossenen Patienten wurden 203 mit LIFMIOR behandelt. Die umfangreichste Studie schloss Patienten (n = 277) im Alter von 18 bis 70 Jahren mit aktivem Morbus Bechterew ein. Der aktive Morbus Bechterew war definiert durch je zwei ≥ 30 Punkte auf dem Score der visuellen Analogskala (VAS) für die durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert ≥ 30 bei mindestens 2 der folgenden 3 Parameter: globale Einschätzung durch den Patienten, durchschnittliche VAS-Werte für nächtliche und Rückenschmerzen gesamt, Durchschnittswert aus den 10 Fragen des „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Patienten, die auf antirheumatische Basistherapeutika, nichtsteroidale Antirheumatika oder Kortikosteroide eingestellt waren, konnten diese Behandlung in unveränderter Dosis fortführen. Patienten mit vollständiger Wirbelsäulenankylose wurden nicht in die Studie aufgenommen. Für die Dauer von 6 Monaten wurde 138 Patienten LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS-20) bestand in einer mindestens 20%igen Verbesserung von mindestens 3 der 4 „Assessment in Ankylosing Spondylitis-Ansprechkriterien“, (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Für das ASAS-50- und ASAS-70-Ansprechen wurden die gleichen Kriterien mit einer 50%igen beziehungsweise 70%igen Verbesserung gewählt.

Schon 2 Wochen nach Therapiebeginn führte die Behandlung mit LIFMIOR im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der ASAS-20-, ASAS-50- und ASAS-70-Kriterien.

Ansprechen bei Patienten mit Morbus Bechterew in einer placebokontrollierten Studie		
	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n = 139	LIFMIOR n = 138
Ansprechen des Morbus Bechterew		
ASAS 20		
2 Wochen	22	46 ^a
3 Monate	27	60 ^a
6 Monate	23	58 ^a
ASAS 50		
2 Wochen	7	24 ^a
3 Monate	13	45 ^a
6 Monate	10	42 ^a
ASAS 70		

Ansprechen bei Patienten mit Morbus Bechterew in einer placebokontrollierten Studie		
	Prozentsatz der Patienten	
Ansprechen des Morbus Bechterew	Placebo n = 139	LIFMIOR n = 138
2 Wochen	2	12 ^b
3 Monate	7	29 ^b
6 Monate	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. Placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. Placebo		

Bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten mit Morbus Bechterew trat das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) auf und blieb während der 6-monatigen Therapie bestehen. Die Ansprechraten waren bei den Patienten vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Erstvisite eine Begleitbehandlung erhielten.

In zwei weniger umfangreichen, klinischen Morbus-Bechterew-Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

In einer vierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei 356 Patienten mit aktivem Morbus Bechterew die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg LIFMIOR (2 subkutane Injektionen zu je 25 mg) gegenüber der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg LIFMIOR untersucht. Dabei waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg und der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg LIFMIOR ähnlich.

Erwachsene Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-AxSpa) wurde in einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Studie bewertete 215 erwachsene Patienten (modifizierte Intent-to-Treat-Population) mit aktiver nr-AxSpa (Alter 18 bis 49 Jahre), die als solche Patienten definiert wurden, die die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis, nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis (AS) erfüllten. Des Weiteren mussten die Patienten unzureichend auf eine Behandlung mit zwei oder mehr NSARs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der doppelblinden Phase erhielten die Patienten wöchentlich 50 mg LIFMIOR oder Placebo über 12 Wochen. Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS 40) war eine wenigstens 40%ige Verbesserung von mindestens 3 der 4 ASAS-Ansprechkriterien sowie das Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Auf die doppelblinde Phase folgte eine offene Studienphase, während der alle Patienten wöchentlich 50 mg LIFMIOR für bis zu weitere 92 Wochen erhielten. Zur Beurteilung der Entzündung wurden zu Studienbeginn sowie in Woche 12 und Woche 104 Magnetresonanzenaufnahmen der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule erstellt.

Die Behandlung mit LIFMIOR führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der ASAS-40-, ASAS-20- und ASAS-5/6-Kriterien. Des Weiteren wurde eine signifikante Verbesserung der partiellen Remission gemäß ASAS und des Krankheitsaktivitätsindex BASDAI 50 beobachtet. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse in Woche 12.

**Ansprechen bezüglich der Wirksamkeit in der placebokontrollierten nr-AxSpa-Studie:
Prozentsatz der Patienten mit erreichtem Endpunkt**

Doppelblindes klinisches Ansprechen in Woche 12	Placebo n = 106 bis 109*	LIFMIOR n = 103 bis 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partielle Remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Zu einigen Patienten standen keine vollständigen Daten zu jedem Endpunkt zur Verfügung

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ und c: $< 0,05$, jeweils im Vergleich von LIFMIOR mit Placebo

In Woche 12 wurde bei Patienten, die LIFMIOR erhielten, mittels MRT eine statistisch signifikante Verbesserung im SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)-Index für die Sakroiliakalgelenke (SIG) festgestellt. Die adjustierte mittlere Veränderung zum Ausgangswert betrug 3,8 für mit LIFMIOR behandelte Patienten ($n = 95$) versus 0,8 für mit Placebo behandelte ($n = 105$) Patienten ($p < 0,001$). In Woche 104 betrug die mittels MRT gemessene mittlere Veränderung zum Ausgangswert im SPARCC-Index bei allen mit LIFMIOR behandelten Patienten 4,64 für die SIG ($n = 153$) und 1,40 für die Wirbelsäule ($n = 154$).

Im Vergleich zu Placebo zeigte LIFMIOR von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung bei den meisten Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und körperlichen Funktionsfähigkeit, einschließlich BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score und SF-36 Physical Component Score.

Das klinische Ansprechen von Patienten mit nr-AxSpa, die mit LIFMIOR behandelt wurden, war bereits beim ersten Besuch (nach 2 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 2 Jahren an. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Körperfunktion hielten ebenfalls über die Therapiedauer von 2 Jahren an. Die 2-Jahresdaten lieferten keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse. In Woche 104 zeigten 8 Patienten einen Verlauf hin zu einem durch Röntgen der Wirbelsäule ermittelten Wert von bilateral Grad 2, entsprechend dem modifizierten „New York Radiologischen Grading“, ein Hinweis auf axiale Spondyloarthropathie.

Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis

LIFMIOR wird zur Anwendung bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Patientengruppen empfohlen. Psoriasis-Erkrankte in der Zielpopulation, die „nicht angesprochen haben“, sind definiert durch ein unzureichendes Ansprechen (PASI < 50 oder PGA, Patient Global Assessment, weniger als gut) oder eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung. Dabei mussten die Patienten für eine ausreichend lange Dauer und unter adäquater Dosis mit mindestens jeder der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien behandelt worden sein, um ein Ansprechen beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Ansprechen auf andere systemische Therapien) wurde nicht im Rahmen von Studien untersucht, die LIFMIOR direkt mit anderen systemischen Therapien verglichen. Stattdessen wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen vier Studien war der Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI 75 (d. h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.

Bei der Studie 1 handelte es sich um eine Phase-II-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der ≥ 10 % der Körperoberfläche betroffen waren. Einhundertundzwölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal wöchentlich eine LIFMIOR-Dosis von 25 mg ($n = 57$) oder zweimal in der Woche Placebo ($n = 55$) für einen Zeitraum von 24 Wochen.

In Studie 2 wurden 652 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 1 identisch. Zusätzlich musste ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 10 während der Screeningphase vorliegen. LIFMIOR wurde in Dosen von 25 mg einmal bzw. zweimal in der Woche oder 50 mg zweimal in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblindphase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei LIFMIOR-Dosierungen. Nach 12 Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem LIFMIOR (25 mg zweimal in der Woche); Patienten der Wirkstoffgruppen setzten die Behandlung bis Woche 24 mit der bei der Randomisierung festgelegten Dosierung fort.

In Studie 3 wurden 583 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 2 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von zweimal 25 mg oder 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR für weitere 24 Wochen.

In Studie 4 wurden 142 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren denen der Studien 2 und 3 ähnlich. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von einmal 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR für weitere 12 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI-75-Ansprechrates (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit LIFMIOR behandelten Gruppe den PASI 75 erreicht, im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien 2, 3 und 4 sind unten aufgeführt.

Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis in Studie 2, 3 und 4

	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 Woche 12	-----LIFMIOR-----			Placebo n = 193 Woche 12	---LIFMIOR---			Placebo n = 46 Woche 12	---LIFMIOR---		
Ansprec hen (%)		25 mg 2 x/Wo n = 162 Woche 12	50 mg 2 x/Wo n = 162 Woche 12			25 mg 2 x/Wo n = 196 Woche 12	50 mg 2 x/Wo n = 196 Woche 12			50 mg 1 x/Wo n = 96 Woche 12	50 mg 1 x/Wo n = 90 Woche 24a	
PASI 50	14	52*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , befalls- frei bzw. nahezu befalls- frei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

a. In den Studien 2 und 4 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich erhalten hatte.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei, definiert als 0 oder 1 auf einer Skala von 0 bis 5.

Bei den Patienten mit Plaque-Psoriasis, die LIFMIOR erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Placebo bereits zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) signifikante Ansprechraten, die während der 24-wöchigen Behandlung aufrechterhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetzzeitraum, innerhalb dessen die Behandlung bei Patienten mit einem PASI-Ansprechen von mindestens 50 % in Woche 24 beendet wurde. In der behandlungsfreien Zeit wurde bei den Patienten das Auftreten von Rebounds (PASI $\geq$ 150 % des Ausgangswerts) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verlust von mindestens der Hälfte der zwischen Ausgangswert und Woche 24 erreichten Verbesserung) beobachtet. Während des Absetzzeitraums kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück; bis zum Rezidiv der Erkrankung vergingen median 3 Monate. Es wurden weder ein Rebound-Effekt noch Psoriasis-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Der Nutzen einer erneuten LIFMIOR-Behandlung bei Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, konnte belegt werden.

In Studie 3 blieb bei der Mehrzahl der Patienten (77 %), die ursprünglich in die Gruppe mit zweimal wöchentlich 50 mg randomisiert worden waren und deren LIFMIOR-Dosis in Woche 12 auf zweimal wöchentlich 25 mg verringert wurde, die PASI-75-Ansprechrates bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI-75-Ansprechrates weiterhin zwischen Woche 12 und 36.

In Studie 4 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine höhere PASI-75-Ansprechrates (38 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (8 %, $p < 0,0001$). Bei den Patienten, die während der gesamten Studie einmal wöchentlich 50 mg erhielten, verbesserten sich die PASI-75-Ansprechrates weiter bis auf 71 % in Woche 24.

In offenen Langzeitstudien (bis zu 34 Monate), in denen Patienten ohne Unterbrechung LIFMIOR erhielten, war das klinische Ansprechen anhaltend und die Sicherheit war vergleichbar mit der in kürzeren Studien.

Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigte keine Krankheitscharakteristika zu Beginn der Behandlung auf, die Ärzte bei der Auswahl der geeigneten Dosierungsoption (intermittierend oder kontinuierlich) unterstützen würden. Demzufolge sollte die Therapiewahl (ob intermittierend oder kontinuierlich) basierend auf der Einschätzung durch den Arzt und den individuellen Bedürfnissen des Patienten erfolgen.

Antikörper gegen LIFMIOR

In den Seren einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper waren alle nicht neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.

In klinischen Studien, in denen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten mit zugelassenen LIFMIOR-Dosen behandelt wurden, lag die kumulative Rate der Anti-Etanercept-Antikörper bei ungefähr 6 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, 7,5 % bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, 2 % bei Patienten mit Morbus Bechterew, 7 % bei Patienten mit Psoriasis, 9,7 % bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis und 4,8 % bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis.

Den Patienten, die in länger andauernden Studien (mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren) Antikörper gegen Etanercept entwickelten, stieg erwartungsgemäß mit der Zeit an. Dennoch betrug, aufgrund ihres nur vorübergehenden Auftretens, die Häufigkeit der bei jeder Auswertung nachgewiesenen Antikörper bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Psoriasis üblicherweise weniger als 7 %.

In einer Langzeitstudie zu Psoriasis, in der Patienten zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten, wurde an jedem Auswertungszeitpunkt eine Häufigkeit von Antikörpern von bis zu etwa 9 % beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR wurden in einer zweiphasigen Studie an 69 Kindern mit polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis untersucht, deren Krankheitsbeginn sehr unterschiedlich war (Polyarthritis, Oligoarthritis, systemischer Beginn). In die Studie wurden Patienten in einem Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer, polyartikulär verlaufender, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis eingeschlossen, die gegenüber einer Methotrexat-Behandlung entweder refraktär waren oder sie nicht vertrugen. Die Patienten erhielten weiterhin eine konstante Dosis eines einzelnen nichtsteroidalen Antirheumatikums und/ oder Prednison ($< 0,2$ mg/kg/Tag oder eine Maximaldosis von 10 mg). In Teil 1 der Studie erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine subkutane Gabe von 0,4 mg LIFMIOR/kg KG (Maximaldosis: 25 mg). In Teil 2 wurden die Patienten mit einem klinischen Ansprechen an Tag 90 randomisiert, um entweder für weitere 4 Monate LIFMIOR oder Placebo zu erhalten, wobei auf Krankheitsschübe geachtet wurde. Das Ansprechen wurde anhand des American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) 30-Score beurteilt. Ein Ansprechen wird definiert als $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei mindestens drei der sechs und gleichzeitig $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei nicht mehr als einem der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Hauptparameter umfassen die Anzahl der aktiven Gelenke, die Einschränkung der Bewegungsfreiheit, eine allgemeine Bewertung durch Arzt und Patient/Eltern, die Beurteilung der Funktionalität und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Ein Krankheitsschub wurde definiert als eine $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei drei der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis und eine $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei nicht mehr als einem der Hauptparameter sowie mindestens zwei aktive Gelenke.

In Teil 1 der Studie zeigten 51 von 69 Patienten (74 %) ein klinisches Ansprechen und wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen. In Teil 2 kam es bei 6 von 29 Patienten (24 %), die weiterhin mit LIFMIOR behandelt wurden, zu einem Krankheitsschub, verglichen mit 20 von 26 der Placebo-Patienten (77 %) ($p = 0,007$). Von Beginn des 2. Teils an betrug die mediane Zeit bis zu einem Schub der Erkrankung ≥ 116 Tage für die mit LIFMIOR behandelten Patienten und 28 Tage für die Placebo-Patienten. Bei den Patienten, bei denen ein klinisches Ansprechen an Tag 90 auftrat und die in Teil 2 der Studie eintraten, setzte sich bei einigen mit LIFMIOR weiterbehandelten Patienten die Verbesserung zwischen dem 3. und 7. Monat fort, während bei den Placebo-Patienten keine Verbesserung auftrat.

Bei 58 pädiatrischen Patienten (Alter bei Studieneinschluss: ab 4 Jahre) aus der oben beschriebenen Studie wurde die Behandlung mit LIFMIOR bis zu 10 Jahre in einer offenen Langzeitstudie zur Prüfung der Sicherheit fortgesetzt. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen und schwerwiegenden Infektionen nahm während der Langzeitanwendung nicht zu.

In einem Patientenregister mit 594 Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis, von denen 39 Kinder 2 bis 3 Jahre alt waren, wurde die Langzeitsicherheit einer LIFMIOR-Monotherapie ($n = 103$), von LIFMIOR plus Methotrexat ($n = 294$) oder einer Methotrexat-Monotherapie ($n = 197$) über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren bewertet. Insgesamt wurden bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden waren, häufiger Infektionen berichtet (3,8 vs. 2 %) im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie und die mit der LIFMIOR-Anwendung im Zusammenhang stehenden Infektionen waren schwerwiegender.

In einer anderen offenen einarmigen Studie wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (15 Patienten im Alter von 2 bis 4, 23 Patienten im Alter von 5 bis 11 und 22 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren), 38 Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) und 29 Patienten mit Psoriasis-Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) über 12 Wochen mit einer wöchentlichen Dosis von 0,8 mg/kg LIFMIOR (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) behandelt. In jedem JIA-Subtyp erfüllte die Mehrzahl der Patienten die ACR-Pedi-30-Kriterien und zeigte klinische Verbesserungen in sekundären Endpunkten wie Anzahl schmerzhafter Gelenke und Gesamtbeurteilung des Arztes. Das Sicherheitsprofil war mit denjenigen aus anderen JIA-Studien konsistent.

Es wurden keine Studien an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen LIFMIOR-Behandlung bei Patienten zu beurteilen, die nicht innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn auf LIFMIOR ansprechen. Es wurden ebenfalls keine Studien bei Patienten mit JIA durchgeführt, um die Auswirkungen eines Absetzens oder einer Reduktion der empfohlenen LIFMIOR-Dosis nach Langzeitanwendung zu untersuchen.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert durch einen sPGA-Score von ≥ 3 , einschließlich ≥ 10 % an betroffener Körperoberfläche [BSA] und einem PASI von ≥ 12) untersucht. Geeignete Patienten hatten in der Vergangenheit eine Lichttherapie oder eine systemische Therapie erhalten oder hatten unzureichend auf eine topische Therapie angesprochen.

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) bzw. Placebo. In Woche 12 zeigten mehr von den in die LIFMIOR-Gruppe randomisierten Patienten ein positives Ansprechen bzgl. der Wirksamkeit (z. B. PASI 75) als von den in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten.

Ergebnisse nach 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einmal wöchentlich (n = 100)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (77 %)	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	76 (75 %)	24 (23 %)
sPGA „befallsfrei“ bzw. „minimal“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abkürzung: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

Nach 12 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patienten einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) für weitere 24 Wochen. Die jeweils beobachteten Ansprechraten der offenen und der doppelblinden Studienphasen waren vergleichbar.

Während einer randomisierten Absetzphase entwickelten signifikant mehr Patienten, die wieder in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, ein Krankheitsrezidiv (Verlust des PASI-75-Ansprechens) als solche Patienten, die wieder in die LIFMIOR-Gruppe randomisiert worden waren. Bei fortgesetzter Behandlung blieb das Therapieansprechen für bis zu 48 Wochen erhalten.

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einer einmal wöchentlichen LIFMIOR-Dosis von 0,8 mg/kg (bis zu 50 mg) wurde in einer offenen Verlängerungsstudie an 181 pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren im Anschluss an die oben genannte 48-Wochen-Studie untersucht. Die Langzeiterfahrungen mit LIFMIOR waren im Allgemeinen mit den ursprünglichen aus der 48-Wochen-Studie vergleichbar und ergaben keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etanercept-Serumspiegel wurden mit dem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA) bestimmt, durch den ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie die Ausgangssubstanz detektiert werden können.

Resorption

Etanercept wird langsam von der Injektionsstelle der subkutanen Injektion resorbiert, wobei eine maximale Konzentration ca. 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 76 %. Es ist zu erwarten, dass bei zweimal wöchentlicher Gabe die Steady-

State-Konzentrationen ungefähr doppelt so hoch sind wie die Konzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis. Nach subkutaner Einzelgabe von 25 mg LIFMIOR wurden in gesunden Probanden durchschnittliche maximale Serumkonzentrationen von $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Im Steady State betrugen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: C_{max} : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} : 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l; die partielle AUC betrug 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR [n = 21] versus zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR [n = 16]). In einer offenen, zweiarmigen Einmaldosis- und Cross-over-Studie an gesunden Probanden zeigte sich, dass die Gabe einer einmaligen Injektion von 50 mg Etanercept pro ml bioäquivalent zu zwei simultanen Injektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml war.

In einer Analyse der Populationspharmakokinetik bei Patienten mit Morbus Bechterew betrug die Etanercept-AUC im Steady State $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg LIFMIOR (n = 154) bzw. $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg LIFMIOR (n = 148).

Verteilung

Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Etanercept verläuft biexponentiell. Für Etanercept beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 7,6 l, wogegen das Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen bei 10,4 l liegt.

Elimination

Etanercept wird langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist lang und liegt bei etwa 70 Stunden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die Clearance ungefähr 0,066 l/h und liegt damit ein wenig unterhalb des bei gesunden Probanden bestimmten Werts von 0,11 l/h. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von LIFMIOR bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Ein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Linearität

Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt, jedoch wurde innerhalb des Dosisbereichs keine Sättigung der Clearance festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Etanercept an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität im Urin beobachtet wurde, konnten bei Patienten mit akutem Nierenversagen keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt werden. Bei bestehender Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit akutem Leberversagen wurden keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Ältere Patienten

In einer Populations-Pharmakokinetik-Studie wurde der Einfluss des fortgeschrittenen Alters auf die Etanercept-Serumkonzentrationen untersucht. Die geschätzte Clearance und das geschätzte Verteilungsvolumen waren für Patienten zwischen 65 und 87 Jahren ähnlich wie die Schätzungen für Patienten unter 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

In einer Studie zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis mit polyartikulärem Verlauf

wurden 69 Patienten (zwischen 4 und 17 Jahre alt) 0,4 mg Etanercept/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurden. Die jüngsten Kinder (4 Jahre alt) hatten eine verringerte Clearance (erhöhte Clearance, wenn auf das Körpergewicht normalisiert wurde) im Vergleich zu älteren Kindern (12 Jahre alt) und Erwachsenen. Die Simulation der Dosierung legt nahe, dass die Serumspiegel bei jüngeren Kindern deutlich erniedrigt sein werden, während ältere Kinder (10 bis 17 Jahre alt) Serumspiegel aufweisen werden, die denen der Erwachsenen ähneln.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis (im Alter von 4 bis 17 Jahren) erhielten einmal wöchentlich 0,8 mg Etanercept/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche) für bis zu 48 Wochen. Im Steady State reichten die mittleren Serumtalspiegel von 1,6 bis 2,1 µg/ml in Woche 12, 24 und 48. Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis und Patienten mit chronischer idiopathischer Arthritis (die zweimal wöchentlich 0,4 mg Etanercept/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche erhielten) waren diese mittleren Konzentrationen vergleichbar. Diese mittleren Konzentrationen waren denjenigen von erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis ähnlich, die zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von LIFMIOR wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wird LIFMIOR für nicht mutagen befunden. Bedingt durch die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern in Nagetieren wurden mit LIFMIOR keine Kanzerogenitätsstudien sowie Standarduntersuchungen zur Fertilität und postnatalen Toxizität durchgeführt.

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2.000 mg LIFMIOR/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1.000 mg LIFMIOR/kg KG rief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe über 4 oder 26 aufeinanderfolgende Wochen von Dosen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die über 27-fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg, wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität durch LIFMIOR bei Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumchlorid
Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummmonohydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
Nicht einfrieren.

LIFMIOR kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

Die Fertipens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Fertipen (MYCLIC) enthält eine Fertigspritze mit LIFMIOR. Die Spritze im Pen besteht aus Klarglas (Glastyp I) mit einer 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einer Kautschuk-Verschlusskappe und einem Kunststoffkolben. Die Kanülenkappe des Fertipens enthält Trockenkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Ein Umkarton enthält 2, 4 oder 12 LIFMIOR-Fertipens und 2, 4 oder 12 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung und Handhabung

Vor der Injektion sollten die LIFMIOR-Einweg-Fertipens Raumtemperatur erreicht haben (ca. 15 bis 30 Minuten). Die Verschlusskappe sollte bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht von dem Fertipen entfernt werden. Beim Blick durch das Kontrollfenster muss die Lösung klar bis leicht opaleszent, farblos bis blassgelb oder blassbraun sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Gebrauch des MYCLIC Fertipens zur Injektion von LIFMIOR“ gegeben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Etanercept. Die gebrauchsfertige Lösung enthält 10 mg Etanercept pro ml.

Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH₂- und CH₃-Regionen, nicht aber die CH₁-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist weiß. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Juvenile idiopathische Arthritis

Behandlung der Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.

LIFMIOR wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LIFMIOR sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis oder der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen verfügt. LIFMIOR-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Dosierung

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die 10 mg-Darreichungsform ist für Kinder und Jugendliche gedacht, denen eine Dosis von 10 mg oder weniger verschrieben wurde. Jede LIFMIOR 10-mg-Durchstechflasche sollte nur einmalig und bei einem einzelnen Patienten angewendet werden. Der Rest in der Durchstechflasche sollte entsorgt werden.

Juvenile idiopathische Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen LIFMIOR-Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis). Bei Patienten, die nach 4 Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Es wurden keine formalen klinischen Studien an Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende Sicherheitsdaten aus einem Patientenregister legen jedoch nahe, dass bei einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 0,8 mg/kg das Sicherheitsprofil bei Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren demjenigen bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Jahren und älter ähnlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 2 Jahren in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine erneute Behandlung mit LIFMIOR indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) betragen.

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis keine geeignete Anwendung von LIFMIOR.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird als subkutane Injektion verabreicht. LIFMIOR Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss vor der Anwendung in 1 ml Lösungsmittel aufgelöst werden (siehe Abschnitt 6.6).

Eine umfassende Anleitung zur Zubereitung und Anwendung der gebrauchsfertigen LIFMIOR-Lösung in der Durchstechflasche wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“ gegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Sepsis oder Risiko einer Sepsis

Eine Behandlung mit LIFMIOR sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname sowie die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte protokolliert (oder eingetragen) werden.

Infektionen

Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit LIFMIOR auf Infektionen hin untersucht werden, wobei die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Etanercept mit ca. 70 Stunden (von 7 bis 300 Stunden) zu berücksichtigen ist.

Unter Anwendung von LIFMIOR wurden schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, Listeriose und Legionellose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Infektionen wurden durch Bakterien, Mykobakterien, Pilze, Viren und Parasiten (einschließlich Protozoen) verursacht. In einigen Fällen, insbesondere bei Pilz- und anderen opportunistischen Infektionen, wurde die Infektion nicht erkannt. Dies führte zu einer Verzögerung einer geeigneten Behandlung und manchmal zum Tod. Bei der Untersuchung auf Infektionen sollte das Risiko für Patienten hinsichtlich relevanter opportunistischer Infektionen (z. B. Exposition gegenüber endemischen Mykosen) in Betracht gezogen werden.

Patienten, die während der LIFMIOR-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von LIFMIOR sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIFMIOR bei Patienten mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie die Anwendung von LIFMIOR bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder mit Begleiterkrankungen, die Infektionen begünstigen können, wie z. B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes, in Betracht ziehen.

Tuberkulose

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurden Fälle von aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und extrapulmonaler Tuberkulose beobachtet.

Vor Beginn einer Behandlung mit LIFMIOR müssen alle Patienten sowohl auf eine aktive als auch auf eine inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine eingehende Anamnese bezüglich einer Tuberkulosevorerkrankung des Patienten oder möglichen früheren Tuberkulosekontakten sowie bezüglich einer früheren bzw. derzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva einschließen. Bei allen Patienten sollten entsprechende Voruntersuchungen, wie Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, durchgeführt werden (nationale Empfehlungen

sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests im Patientenpass zu dokumentieren. Verordnende Ärzte sollen die Risiken falsch-negativer Ergebnisse der Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, berücksichtigen.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf eine LIFMIOR-Therapie nicht eingeleitet werden. Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss die Anti-Tuberkulose-Therapie vor der ersten Gabe von LIFMIOR entsprechend nationaler Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer LIFMIOR-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer LIFMIOR-Therapie Symptome auftreten, die auf eine Tuberkulose hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/ Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung wurde bei Patienten berichtet, die zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert waren und gleichzeitig TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, erhielten. Hierunter waren auch Berichte über eine Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Anti-HBc-positiv, aber HBsAg-negativ waren. Vor Einleiten einer LIFMIOR-Therapie sollten die Patienten auf eine HBV-Infektion getestet werden. Für Patienten, bei denen der HBV-Test positiv ausfällt, wird die Vorstellung bei einem Arzt empfohlen, der über Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B verfügt. Vorsicht ist geboten, wenn LIFMIOR bei Patienten angewendet wird, die bereits eine HBV-Infektion hatten. In diesem Fall sollten die Patienten während der gesamten Therapie und noch mehrere Wochen nach deren Beendigung auf Krankheitszeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Behandlung von HBV-Infizierten mit antiviraler Therapie und gleichzeitiger Therapie mit TNF-Antagonisten vor. Wenn bei einem Patienten eine HBV-Infektion auftritt, sollte LIFMIOR abgesetzt werden und es sollte eine wirksame antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde von einer Hepatitis-C-Verschlechterung berichtet. Bei Patienten mit einer Hepatitis C in der Anamnese muss LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von LIFMIOR und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit LIFMIOR allein mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie in Zusammenhang gebracht. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird die kombinierte Anwendung von LIFMIOR und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Allergische Reaktionen

Unter der Anwendung von LIFMIOR wurden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Die allergischen Reaktionen schlossen Angioödem und Urtikaria ein; außerdem traten schwerwiegende Reaktionen auf. Bei Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die LIFMIOR-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, die Wirtsabwehr von Infektionen und malignen Erkrankungen beeinflussen, da TNF Entzündungsprozesse auslöst und zelluläre Immunreaktionen verändert. In einer Studie mit 49 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis,

die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Reduktion allergischer Spätreaktionen, eine Verminderung der Immunglobulinspiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt.

2 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelten eine Varizelleninfektion und die Krankheitszeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne Spätfolgen abheilten. Patienten mit einer signifikanten Varizella-Viren-Exposition sollten die LIFMIOR-Behandlung vorübergehend unterbrechen und es sollte eine Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin erwogen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LIFMIOR bei Patienten mit Immunsuppression wurden nicht untersucht.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Solide Tumoren und hämatopoetische maligne Erkrankungen (außer Hautkrebs)

In der Zeit nach Markteinführung wurden Berichte über verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Innerhalb kontrollierter Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von Lymphomen beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten, und das Follow-up von Placebo-Patienten war kürzer als das von Patienten mit einer TNF-Antagonisten-Therapie. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten gemeldet, die mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und langjährig bestehender hochaktiver entzündlicher Erkrankung ist das Gesamtrisiko für Lymphome und Leukämie erhöht, wodurch die Risikoeinschätzung erschwert wird.

Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder anderen hämatopoetischen malignen Erkrankungen oder soliden Tumoren bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese eine Therapie mit TNF-Antagonisten in Erwägung gezogen wird. Ebenso ist eine Weiterbehandlung bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln, mit Vorsicht abzuwägen.

Nach Markteinführung wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu einem Alter von 22 Jahren), die mit TNF-Antagonisten (Initiierung der Therapie ≤ 18 Jahre), einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, maligne Erkrankungen gemeldet, davon einige mit tödlichem Ausgang. Etwa die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die übrigen Fälle repräsentierten ein Spektrum an unterschiedlichen malignen Erkrankungen und schlossen seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit einer Immunsuppression einhergehen, ein. Ein Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen bei mit TNF-Antagonisten behandelten Kindern und Jugendlichen kann nicht ausgeschlossen werden.

Hautkrebs

Bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich LIFMIOR, behandelt wurden, wurde über Melanome und nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten wurde seit Markteinführung sehr selten über Fälle von Merkelzellkarzinomen berichtet. Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ergab mehr Fälle von NMSC bei mit LIFMIOR behandelten Patienten als bei den Kontrollpatienten – insbesondere bei Patienten mit Psoriasis.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit LIFMIOR verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit LIFMIOR

behandelten Patienten vorhanden. In einer doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Woche 4 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die LIFMIOR erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff aufzubauen. Allerdings waren die Titer in der Summe geringgradig niedriger. Einige Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten, die kein LIFMIOR erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

Die Behandlung mit LIFMIOR kann die Bildung von Autoantikörpern hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämie berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Daher sollte LIFMIOR mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutdyskrasie (fehlerhafter Blutzusammensetzung) in der Anamnese. Alle Patienten und Eltern/Pflegepersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort den Arzt aufsuchen sollten, wenn beim Patienten während der LIFMIOR-Therapie Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Diese Patienten sollten umgehend untersucht werden, einschließlich des Differenzialblutbilds; falls hierdurch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist LIFMIOR abzusetzen.

Neurologische Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem gab es selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit LIFMIOR an Patienten mit multipler Sklerose durchgeführt wurden, haben klinische Studien mit anderen TNF-Antagonisten bei Patienten mit multipler Sklerose einen Anstieg der Krankheitsaktivität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder kürzlich neu aufgetretener Entmarkungskrankheit oder bei Patienten, bei denen in Betracht gezogen werden muss, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Entmarkungskrankheit besteht, sollte LIFMIOR daher nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, angewendet werden.

Kombinationsbehandlung

In einer 2-jährigen kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ergaben sich bei der Kombination von LIFMIOR und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Sicherheit. Das Sicherheitsprofil von LIFMIOR, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen LIFMIOR und Methotrexat als Monotherapie verabreicht worden waren. Langzeitstudien zur Bewertung der Sicherheit der Kombinationstherapie dauern an. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von LIFMIOR bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Die Anwendung von LIFMIOR in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder der Lichttherapie zur Behandlung von Psoriasis ist nicht untersucht worden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Basierend auf den pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich; die klinische Erfahrung mit diesen Patienten ist begrenzt.

Kongestive Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte LIFMIOR bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) mit Vorsicht anwenden. Nach Markteinführung gab es Berichte über eine Verschlechterung einer CHF bei mit

LIFMIOR behandelten Patienten mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Es gab außerdem selten (< 0,1 %) Berichte von neu auftretender CHF, einschließlich CHF bei Patienten ohne bekannte bereits bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung. Einige dieser Patienten waren jünger als 50 Jahre. Zwei groß angelegte klinische Studien zur Anwendung von LIFMIOR bei der Behandlung der CHF wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der CHF bei mit LIFMIOR behandelten Patienten hin.

Alkoholhepatitis

In einer randomisierten placebokontrollierten Phase-II-Studie mit 48 hospitalisierten Patienten, die entweder LIFMIOR oder Placebo zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Alkoholhepatitis erhielten, war LIFMIOR nicht wirksam und die Mortalitätsrate nach 6 Monaten war bei mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher. Daher darf LIFMIOR nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkoholhepatitis angewendet werden. Ärzte sollten LIFMIOR mit Vorsicht bei Patienten anwenden, die auch an mittelschwerer bis schwerer Alkoholhepatitis leiden.

Wegener-Granulomatose

Die Ergebnisse einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 89 erwachsenen Patienten, die zusätzlich zu ihrer laufenden Standardtherapie (einschließlich Cyclophosphamid oder Methotrexat und Glukokortikoiden) für die mediane Dauer von 25 Monaten mit LIFMIOR behandelt wurden, zeigten nicht, dass LIFMIOR eine wirksame Behandlungsoption der Wegener-Granulomatose ist. Die Inzidenz verschiedener maligner Erkrankungen, die nicht die Haut betreffen, war bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. LIFMIOR wird zur Behandlung der Wegener-Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetesbehandlung

Nach Einleitung einer LIFMIOR-Therapie bei Patienten unter gleichzeitiger medikamentöser Diabetesbehandlung wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, die bei einigen dieser Patienten die Reduktion der Anti-Diabetes-Medikation erforderlich machten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den Phase-III-Studien zur rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und zum Morbus Bechterew wurde bei LIFMIOR-Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt kein Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender Infektionen beobachtet. Trotzdem ist Vorsicht bei der Behandlung älterer Patienten geboten, und es sollte besonders auf das Auftreten von Infektionen geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, soweit möglich, vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltenden Impfeempfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD) und Uveitis bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über IBD und Uveitis (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und LIFMIOR behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit LIFMIOR oder mit Anakinra behandelt wurden (historische Daten) eine höhere Anzahl schwerwiegender Infektionen beobachtet.

Außerdem wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit erwachsenen Patienten, die Methotrexat als Basistherapie erhielten, beobachtet, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7 %) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zudem zeigte die Kombination von LIFMIOR und Anakinra keinen zusätzlichen klinischen Nutzen und wird deshalb nicht empfohlen.

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und LIFMIOR zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung mit Sulfasalazin

In einer klinischen Studie erhielten erwachsene Patienten übliche Sulfasalazin-Dosen und zusätzlich LIFMIOR. Im Vergleich zu den nur mit LIFMIOR bzw. Sulfasalazin behandelten Patientengruppen kam es bei Patienten in der Kombinationsgruppe zu einem statistisch signifikanten Anstieg der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Sulfasalazin in Betracht ziehen.

Keine Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von LIFMIOR und Glukokortikoiden, Salicylaten (Ausnahme Sulfasalazin), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine Wechselwirkungen festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen.

In Studien wurden keine klinisch relevanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit Methotrexat, Digoxin oder Warfarin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der LIFMIOR-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode in Betracht ziehen, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Studien zur Entwicklungsfähigkeit an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Die Auswirkungen von Etanercept auf den Schwangerschaftsausgang wurden in zwei Kohorten-Beobachtungsstudien untersucht. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde (n = 370) verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (n = 164) (adjustierte Odds Ratio 2,4, 95%-KI: 1,0–5,5). Die Arten schwerer Geburtsfehler entsprachen denen, die auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten berichtet werden, wobei ein bestimmtes Muster von Anomalien nicht erkennbar war. Es wurde keine Änderung der Rate an spontanen Aborten, Totgeburten oder weniger schweren Missbildungen beobachtet. In einer anderen Register-Beobachtungsstudie in mehreren Ländern, in der das Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit Exposition gegenüber Etanercept in den ersten 90 Tagen der Schwangerschaft (n = 425) verglichen wurde mit Frauen mit Exposition gegenüber nicht-biologischen Arzneimitteln (n = 3.497), wurde kein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler gefunden (nicht bereinigte Odds Ratio [OR] = 1,22, 95%-KI: 0,79–1,90; adjustierte OR = 0,96, 95%-KI: 0,58–1,60 nach Adjustierung für Land, Erkrankung der Mutter, Parität, Alter der Mutter und Rauchen in der Frühschwangerschaft). In dieser Studie zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für weniger schwere Geburtsfehler, Frühgeburten, Totgeburten oder Infektionen im ersten Lebensjahr bei Säuglingen von Müttern mit Exposition gegenüber Etanercept in der Schwangerschaft. LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit LIFMIOR behandelt wurden. Die klinische Auswirkung hiervon ist nicht bekannt, jedoch können die Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Im Allgemeinen wird eine Gabe von Lebendimpfstoffen an Säuglinge für einen Zeitraum von 16 Wochen nach der letzten LIFMIOR-Dosis der Mutter nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen Berichte vor, dass Etanercept nach subkutaner Gabe beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten ging Etanercept nach subkutaner Gabe in die Milch über und konnte im Serum der Jungtiere nachgewiesen werden. Da Immunglobuline, wie auch viele andere Arzneimittel, in die Muttermilch übergehen können, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit LIFMIOR zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden (siehe unten, Nebenwirkungen bei Erwachsenen).

Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

Die bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassten Varizelleninfektionen mit den Krankheitszeichen und Symptomen einer aserischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden (siehe auch Abschnitt 4.4), Blinddarmentzündung, Gastroenteritis, Depression/ Persönlichkeitsstörung, Hautgeschwür, Ösophagitis/ Gastritis, septischer Schock (hervorgerufen durch Gruppe-A-Streptokokken), Diabetes mellitus Typ I, Weichteilinfektion und postoperative Wundinfektion.

In einer Studie mit Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 4 bis 17 Jahren entwickelten 43 von 69 Kindern (62 %) während der LIFMIOR-Behandlung in den ersten 3 Studienmonaten (Phase I, offen) eine Infektion. Häufigkeit und Schwere der Infektionen waren bei den 58 Patienten, die 12 Monate an der offenen Folgestudie teilnahmen, ähnlich. Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis waren den in klinischen Studien mit LIFMIOR bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignissen ähnlich, die Mehrheit davon verlief leicht. Einige unerwünschte Ereignisse wurden bei den 69 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, die über 3 Monate mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zu den 349 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger festgestellt. Diese umfassten Kopfschmerzen (19 % der Patienten, 1,7 Ereignisse pro

Patientenjahr), Übelkeit (9 %, 1,0 Ereignis pro Patientenjahr), Bauchschmerzen (19 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr) und Erbrechen (13 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr)

Es lagen 4 Berichte über ein Makrophagenaktivierungssyndrom in klinischen Studien zu juveniler idiopathischer Arthritis vor.

Bei mit LIFMIOR behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Uveitis nach Markteinführung, einschließlich einer sehr geringen Anzahl an Fällen mit einer positiven Reexposition (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

In einer 48-wöchigen Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis waren die berichteten Nebenwirkungen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Erwachsene Patientengruppen

Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Rötung und Blutung an der Einstichstelle), Infektionen (wie Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Blasenentzündungen und Hautinfektionen), allergische Reaktionen, Entwicklung von Autoantikörpern, Juckreiz und Fieber.

Außerdem wurden für LIFMIOR schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie LIFMIOR, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann das körpereigene Abwehrsystem gegen Infektionen und Krebs beeinflussen. Schwerwiegende Infektionen betreffen weniger als 1 von 100 mit LIFMIOR behandelte Patienten. Die Berichte schlossen Infektionen und Sepsis mit tödlichem und lebensbedrohlichem Verlauf ein. Außerdem wurden verschiedene maligne Erkrankungen unter der Anwendung von LIFMIOR berichtet, einschließlich Brust-, Lungen-, Haut- und Lymphdrüsen(Lymphom)-krebs.

Ferner wurden schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen berichtet. Diese schließen seltene Fälle von Panzytopenie und sehr seltene Fälle von aplastischer Anämie ein. Bei der Anwendung von LIFMIOR wurden selten zentrale und sehr selten periphere demyelinisierende Ereignisse beobachtet. Es gab seltene Fälle von Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Vaskulitis.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion)*		Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Entzündung des Unterhautgeweb es [z. B. Erysipel], bakterielle Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*	Tuberkulose, opportunistisch e Infektion (einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien-, atypischer Mykobakterien - und Virusinfektio- nen sowie Legionellose)*		Hepatitis B- Virus- Reaktivierung, Listeriose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4) Lymphom, Leukämie		Merkelzell- karzinom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozyto- penie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie	Parvocyten- penie*	Aplastische Anämie*	Histiozytose hämophago- zytisch (Makrophagen- aktivierungs- syndrom) [†]
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes), Bildung von Autoanti- körpern*	Vaskulitis (einschließlich Anti- Neutrophilen- zytoplasma- tische- Antikörper- positive Vaskulitis)	Schwere allergische/ anaphylaktisch e Reaktionen (einschließlich Angioödem, Broncho- spasmus), Sarkoidose		Verschlechte- rung der Symptome einer Dermato- myositis

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems				Entmyelinisie- rende Prozesse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisie- rende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnitts- myelitis (siehe Abschnitt 4.4), periphere demyelinisie- rende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré- Syndrom, chronisch- entzündliche demyelinisie- rende Polyneuro- pathie, demyelinisie- rende Polyneuropathi e und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Anfälle		
Augenerkran- kungen			Uveitis, Skleritis			
Herzerkrankun- gen			Verschlechte- rung einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Erstmanifesta- tion einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkran- kung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*		
Leber- und Gallenerkran- kungen			Erhöhte Leberenzyme*	Autoimmun- hepatitis*		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Psoriasis (einschließlich Erstmanifesta- tion oder Verschlechte- rung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen), Urtikaria, psoriasisartiger Hautausschlag	Stevens- Johnson- Syndrom, kutane Vaskulitis (einschließlich Hypersensibili- tätsskudulitis), Erythema multiforme, lichenoidc Reaktionen	Toxisch- epidermale Nekrolyse	
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen				Kutaner Lupus erythematodes, subakuter kutane Lupus erythematodes, Lupus- ähnliches Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*	Pyrexie				

* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

† bitte siehe oben Unterabschnitt „Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis“

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Bei 4.114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren mit LIFMIOR behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in der 2-jährigen wasserstoffkontrollierten Studie mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten 129 neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Raten und Inzidenzen waren den für die untersuchte Population zu erwartenden ähnlich. Insgesamt wurden in klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren bei 240 mit LIFMIOR behandelten, an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten 2 maligne Erkrankungen gemeldet. In klinischen Studien, die in einem Zeitraum von mehr als 2 Jahren mit 351 an Morbus Bechterew erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten durchgeführt worden sind, wurden 6 maligne Erkrankungen gemeldet. In doppelblinden und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren traten in einer Gruppe von 2.711 mit LIFMIOR behandelten Plaque-Psoriasis-Patienten 30 maligne Erkrankungen und 43 Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs auf.

In klinischen Studien wurden in einer Gruppe von 7.416 an rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Psoriasis erkrankten und mit LIFMIOR behandelten Patienten 18 Lymphome gemeldet.

Berichte über verschiedene Malignome (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) wurden ebenfalls in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Vergleich zu Placebo traten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die mit LIFMIOR behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (36 % vs. 9 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten gewöhnlich innerhalb des 1. Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa 3 bis 5 Tagen zurück. In den meisten Fällen wurden die Reaktionen an der Injektionsstelle in der LIFMIOR-Behandlungsgruppe nicht behandelt. Die Mehrheit der behandelten Patienten erhielt topische Präparate, wie z. B. Kortikosteroide oder orale Antihistaminika. Des Weiteren kam es bei einigen Patienten zu „Recall“-Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Hautreaktionen an der zuletzt verwendeten Injektionsstelle mit gleichzeitigem Auftreten von Reaktionen an vorherigen Injektionsstellen gekennzeichnet waren. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen vorübergehend und traten während der Behandlung nicht erneut auf.

In kontrollierten Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis zeigten etwa 13,6 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber 3,4 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Infektionen

In placebokontrollierten Studien wurde keine Zunahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotikagabe erfordernde Infektionen) beobachtet. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,3 % der mit LIFMIOR über eine Dauer von bis zu 48 Monaten behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis auf. Diese Infektionen umfassten Abszess (an unterschiedlichen Stellen), Bakteriämie, Bronchitis, Bursitis, Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Cholezystitis, Diarrhoe, Divertikulitis, Endokarditis (vermutet), Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Unterschenkelgeschwür, Mundinfektion, Osteomyelitis, Otitis, Peritonitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Sepsis, septische Arthritis, Sinusitis, Hautinfektion, Hautgeschwür, Harnwegsinfektion, Vaskulitis und Wundinfektion. In der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit LIFMIOR als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, waren die Raten der schwerwiegenden Infektionen innerhalb der Behandlungsgruppen vergleichbar. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination von LIFMIOR und Methotrexat mit einem Anstieg der Infektionsrate einhergeht.

In placebokontrollierten Studien über bis zu 24 Wochen gab es keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen der mit LIFMIOR und der mit Placebo behandelten Patientengruppe mit Plaque-Psoriasis. Bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten traten schwerwiegende Infektionen wie Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis, Gastritis, Appendizitis, Streptokokken-Fasziitis, Myositis, septischer Schock, Divertikulitis und Abszess auf. In den doppelblinden und offenen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei 1 Patienten eine schwerwiegende Infektion (Pneumonie) berichtet.

Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von LIFMIOR berichtet; bei den berichteten Krankheitserregern handelt es sich um Bakterien, Mykobakterien (einschließlich Tuberkulose), Viren und Pilze. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der LIFMIOR-Behandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (z. B. Diabetes, kongestive Herzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte) (siehe Abschnitt 4.4). Eine Behandlung mit LIFMIOR kann die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen.

Im Zusammenhang mit LIFMIOR wurden opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, parasitärer Infektionen (einschließlich Protozoeninfektionen), Virusinfektionen

(einschließlich Herpes zoster), Bakterieninfektionen (einschließlich *Listeria* und *Legionella*) und Infektionen mit atypischen Mykobakterien, gemeldet. In den gepoolten Datensätzen von den 15.402 mit LIFMIOR in klinischen Studien behandelten Patienten betrug die Inzidenz aller opportunistischen Infektionen 0,09 %. Die expositionsbereinigte Rate betrug 0,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Nach Markteinführung waren etwa die Hälfte aller weltweit gemeldeten Fälle von opportunistischen Infektionen invasive Pilzinfektionen. Zu den am häufigsten gemeldeten invasiven Pilzinfektionen gehörten *Candida*-, *Pneumocystis*-, *Aspergillus*- und *Histoplasma*-Infektionen. Bei den Patienten, die opportunistische Infektionen entwickelten, waren invasive Pilzinfektionen für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Die Mehrzahl der Berichte mit tödlichem Ausgang stammte von Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonie, unspezifischen systemischen Pilzinfektionen und Aspergillose (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von erwachsenen Patienten auf Autoantikörper untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA ($\geq 1:40$) bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten (11 %) höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Ebenso wurde eine vermehrte Bildung von neuen positiven Doppelstrang-DNA-Antikörpern mittels Radioimmunoassay (15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und *Crithidia-luciliae*-Assay (3 % der LIFMIOR-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Der Anteil der Patienten, der unter LIFMIOR-Behandlung Antikardiolipin-Antikörper entwickelte, war im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten in ähnlicher Weise erhöht. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit LIFMIOR auf die Entstehung von Autoimmunkrankheiten ist unbekannt.

In seltenen Fällen wurde über Patienten, einschließlich Rheumafaktor-positiver Patienten, berichtet, die andere Autoantikörper in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom oder Hautausschlägen entwickelten; dieses passte aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie zu einem subakuten kutanen Lupus oder diskoiden Lupus.

Panzytopenie und aplastische Anämie

Seit Markteinführung traten Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie auf, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,06 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung 0,47 % (Häufigkeit gelegentlich). Seit Markteinführung traten Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose) auf, einige von ihnen mit tödlichem Verlauf.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten gleichzeitig mit LIFMIOR und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit LIFMIOR allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/139) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1.000/\text{mm}^3$). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich eine Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), die sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erhöhte Leberenzyme

In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,54 % (Häufigkeit gelegentlich). In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit

(kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis 4,18 % (Häufigkeit häufig).

Autoimmunhepatitis

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,02 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis 0,24 % (Häufigkeit gelegentlich).

Kinder und Jugendliche

Siehe oben, Zusammenfassung des Sicherheitsprofils.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosis war die intravenöse Gabe von 32 mg/m² gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m². Ein Patient mit rheumatoider Arthritis verabreichte sich selber versehentlich zweimal wöchentlich 62 mg LIFMIOR subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für LIFMIOR ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01

Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein dominantes Zytokin im Entzündungsprozess der rheumatoiden Arthritis. Erhöhte TNF-Spiegel wurden ebenfalls in der Synovialis und den psoriatischen Plaques von Patienten mit Psoriasis-Arthritis sowie im Serum und im synovialen Gewebe von Patienten mit Morbus Bechterew gefunden. Bei der Plaque-Psoriasis führt die Infiltration durch Entzündungszellen – einschließlich T-Zellen – im Vergleich zu nicht betroffenen Hautarealen zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. TNF und Lymphotoxin sind proinflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächenrezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55)- und 75-Kilodalton (p75)-Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in membrangebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimere vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimere lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb potentere kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an dessen Zellrezeptoren. Des Weiteren führt die Verwendung einer Immunglobulin-Fc-Region als Verbindungselement bei der Konstruktion dimerer Rezeptoren zu einer längeren Serumhalbwertszeit.

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch proinflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinasen) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Daten aus drei Studien zur juvenilen idiopathischen Arthritis, einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis, aus vier Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis und vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR wurden in einer zweiphasigen Studie an 69 Kindern mit polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis untersucht, deren Krankheitsbeginn sehr unterschiedlich war (Polyarthritis, Oligoarthritis, systemischer Beginn). In die Studie wurden Patienten in einem Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer, polyartikulär verlaufender, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis eingeschlossen, die gegenüber einer Methotrexat-Behandlung entweder refraktär waren oder sie nicht vertrugen. Die Patienten erhielten weiterhin eine konstante Dosis eines einzelnen nichtsteroidalen Antirheumatikums und/ oder Prednison ($< 0,2$ mg/kg/Tag oder eine Maximaldosis von 10 mg). In Teil 1 der Studie erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine subkutane Gabe von 0,4 mg LIFMIOR/kg KG (Maximaldosis: 25 mg). In Teil 2 wurden die Patienten mit einem klinischen Ansprechen an Tag 90 randomisiert, um entweder für weitere 4 Monate LIFMIOR oder Placebo zu erhalten, wobei auf Krankheitsschübe geachtet wurde. Das Ansprechen wurde anhand des American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) 30-Score beurteilt. Ein Ansprechen wird definiert als $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei mindestens drei der sechs und gleichzeitig $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei nicht mehr als einem der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Hauptparameter umfassen die Anzahl der aktiven Gelenke, die Einschränkung der Bewegungsfreiheit, eine allgemeine Bewertung durch Arzt und Patient/Eltern, die Beurteilung der Funktionalität und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Ein Krankheitsschub wurde definiert als eine $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei drei der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis und eine $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei nicht mehr als einem der Hauptparameter sowie mindestens zwei aktive Gelenke.

In Teil 1 der Studie zeigten 51 von 69 Patienten (74 %) ein klinisches Ansprechen und wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen. In Teil 2 kam es bei 6 von 25 Patienten (24 %), die weiterhin mit LIFMIOR behandelt wurden, zu einem Krankheitsschub, verglichen mit 20 von 26 der Placebo-Patienten (77 %) ($p = 0,007$). Von Beginn des 2. Teils an betrug die mediane Zeit bis zu einem Schub der Erkrankung ≥ 116 Tage für die mit LIFMIOR behandelten Patienten und 28 Tage für die Placebo-Patienten. Bei den Patienten, bei denen ein klinisches Ansprechen an Tag 90 auftrat und die in Teil 2 der Studie eintraten, setzte sich bei einigen mit LIFMIOR weiterbehandelten Patienten die Verbesserung zwischen dem 3. und 7. Monat fort, während bei den Placebo-Patienten keine Verbesserung auftrat.

Bei 58 pädiatrischen Patienten (Alter bei Studieneinschluss: ab 4 Jahre) aus der oben beschriebenen Studie wurde die Behandlung mit LIFMIOR bis zu 10 Jahre in einer offenen Langzeitstudie zur Prüfung der Sicherheit fortgesetzt. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen und schwerwiegenden Infektionen nahm während der Langzeitanwendung nicht zu.

In einem Patientenregister mit 594 Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis, von denen 39 Kinder 2 bis 3 Jahre alt waren, wurde die Langzeitsicherheit einer LIFMIOR-Monotherapie (n = 103), von LIFMIOR plus Methotrexat (n = 294) oder einer Methotrexat-Monotherapie (n = 197) über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren bewertet. Insgesamt wurden bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden waren, häufiger Infektionen berichtet (3,8 vs. 2 %) im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie und die mit der LIFMIOR-Anwendung im Zusammenhang stehenden Infektionen waren schwerwiegender.

In einer anderen offenen einarmigen Studie wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (15 Patienten im Alter von 2 bis 4, 23 Patienten im Alter von 5 bis 11 und 22 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren), 38 Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) und 29 Patienten mit Psoriasis-Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) über 12 Wochen mit einer wöchentlichen Dosis von 0,8 mg/kg LIFMIOR (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) behandelt. In jedem JIA-Subtypus erfüllte die Mehrzahl der Patienten die ACR-Pedi-30-Kriterien und zeigte klinische Verbesserungen in sekundären Endpunkten wie Anzahl schmerzhafter Gelenke und Gesamtbeurteilung des Arztes. Das Sicherheitsprofil war mit denjenigen aus anderen JIA-Studien konsistent.

Es wurden keine Studien an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen LIFMIOR-Behandlung bei Patienten zu beurteilen, die nicht innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn auf LIFMIOR ansprechen. Es wurden ebenfalls keine Studien bei Patienten mit JIA durchgeführt, um die Auswirkungen eines Absetzens oder einer Reduktion der empfohlenen LIFMIOR-Dosis nach Langzeitanwendung zu untersuchen.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert durch einen sPGA-Score von ≥ 3 , einschließlich ≥ 10 % an betroffener Körperoberfläche [BSA] und einem PASI von ≥ 12) untersucht. Geeignete Patienten hatten in der Vergangenheit eine Lichttherapie oder eine systemische Therapie erhalten oder hatten unzureichend auf eine topische Therapie angesprochen.

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) bzw. Placebo. In Woche 12 zeigten mehr von den in die LIFMIOR-Gruppe randomisierten Patienten ein positives Ansprechen bzgl. der Wirksamkeit (z. B. PASI 75) als von den in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten.

Ergebnisse nach 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einmal wöchentlich (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „befallsfrei“ bzw. „minimal“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Abkürzung: sPGA-static Physician Global Assessment

^a: p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo

Nach 12 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patienten einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) für weitere 24 Wochen. Die jeweils beobachteten Ansprechraten der offenen und der doppelblinden Studienphasen waren vergleichbar.

Während einer randomisierten Absetzphase entwickelten signifikant mehr Patienten, die wieder in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, ein Krankheitsrezidiv (Verlust des PASI-75-Ansprechens) als solche Patienten, die wieder in die LIFMIOR-Gruppe randomisiert worden waren. Bei fortgesetzter Behandlung blieb das Therapieansprechen für bis zu 48 Wochen erhalten.

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einer einmal wöchentlichen LIFMIOR-Dosis von 0,8 mg/kg (bis zu 50 mg) wurde in einer offenen Verlängerungsstudie an 181 pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren im Anschluss an die oben genannte 48-Wochen-Studie untersucht. Die Langzeiterfahrungen mit LIFMIOR waren im Allgemeinen mit den ursprünglichen aus der 48-Wochen-Studie vergleichbar und ergaben keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In diese Studie wurden 234 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen die Therapie mit mindestens einem, aber höchstens vier Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) versagt hatte, eingeschlossen. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 aufeinanderfolgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) ausgedrückt.

Nach 3 und 6 Monaten waren die Raten des ACR-20- und ACR-50-Ansprechens bei den mit LIFMIOR behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: LIFMIOR 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: LIFMIOR 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten, $p < 0,01$ LIFMIOR gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für Raten des ACR-20- als auch des ACR-50-Ansprechens).

Etwa 15 % der mit LIFMIOR behandelten Patienten erzielten ein ACR-70-Ansprechen in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit LIFMIOR behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 Monaten kam es in fast allen Fällen zu einer klinischen Ansprechen. Es wurde beobachtet, dass das Ansprechen von der verabreichten Dosis abhängt; Ergebnisse mit 10 mg lagen zwischen den mit Placebo und 25 mg erhaltenen Ergebnissen. LIFMIOR war bzgl. aller ACR-Kriterien sowie anderer nicht in den ACR-Kriterien enthaltener Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, wie z. B. Morgensteifigkeit, signifikant besser als Placebo. Ein Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus (Health Assessment Questionnaire, HAQ), in dem u. a. auch physische Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate ausgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, die mit LIFMIOR behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

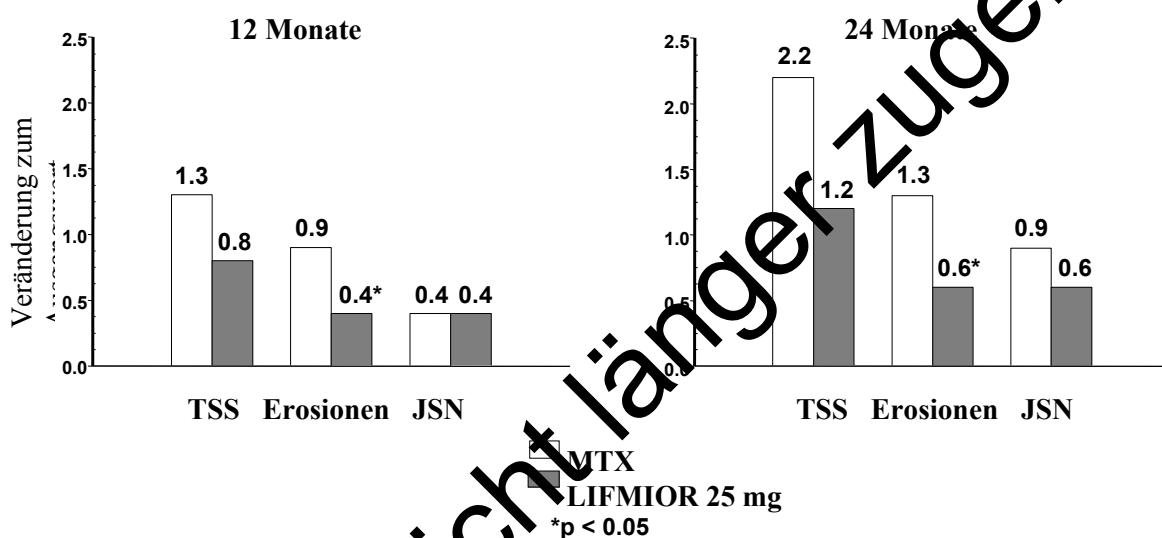
Nach Absetzen von LIFMIOR traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb 1 Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigten, dass bei Wiederaufnahme der LIFMIOR-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit LIFMIOR behandelt wurden. In offenen Langzeit-Anschlussstudien zur fortgesetzten LIFMIOR-Behandlung wurde bei den Patienten unter kontinuierlicher LIFMIOR-Behandlung ein bis zu 10 Jahre andauerndes Ansprechen beobachtet.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR wurde in einer randomisierten wirkstoffkontrollierten Studie mit verblindeter radiologischer Auswertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie waren 632 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (< 3-jährige Dauer) eingeschlossen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosen von 10 bzw. 25 mg LIFMIOR wurden für bis zu 24 Monate zweimal wöchentlich subkutan (s.c.) verabreicht. Die Methotrexat-Dosen wurden von 7,5 mg/Woche bis maximal 20 mg/Woche innerhalb der ersten 8 Studienwochen erhöht und danach für bis zu 24 Monate beibehalten. Die mit 25 mg LIFMIOR erzielte klinische Besserung sowie das Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 2 Wochen entsprachen den Beobachtungen in den vorherigen Studien und hielten bis zu 24 Monate an. Bei Studienbeginn war die Bewegungsfreiheit der Patienten mittelmäßig eingeschränkt, mit einem mittleren HAQ-Score von 1,4 bis 1,5. Die Behandlung mit 25 mg LIFMIOR führte nach 12 Monaten

zu einer erheblichen Verbesserung. Dabei erzielten etwa 44 % der Patienten einen Wert im Normbereich (HAQ-Score < 0,5). Dieser Erfolg hielt auch im 2. Studienjahr an.

In dieser Studie wurde die Schädigung der Gelenkstruktur radiologisch beurteilt und als Änderung des Total-Sharp-Score (TSS) und seiner Komponenten „Ausmaß der Erosionen“ und „Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspalts (Joint Space Narrowing [JSN] Score)“ ausgedrückt. Röntgenbilder von Händen/Handgelenken und Füßen wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Dabei hatte die Gabe von 10 mg LIFMIOR durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als die 25-mg-Dosis. LIFMIOR 25 mg war hinsichtlich des Ausmaßes der Erosionen Methotrexat signifikant überlegen, sowohl 12 als auch 24 Monate nach Studienbeginn. Die Unterschiede hinsichtlich TSS und JSN waren zwischen Methotrexat und LIFMIOR 25 mg nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

Radiologische Progression: Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von < 3-jähriger Erkrankungsdauer



In einer weiteren wirkstoffkontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurden die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die radiologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit LIFMIOR als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, mediane Dosis: 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gestartete Kombinationstherapie von LIFMIOR und Methotrexat verglichen. In die Studie waren 682 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Dauer (Median: 5 Jahre) eingeschlossen, die ein weniger als zufriedenstellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat zeigten bedeutend besseres ACR-20-, ACR-50- und ACR-70-Ansprechen sowie eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten in einer der Monotherapiegruppen (Ergebnisse siehe nachfolgende Tabelle). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet.

**Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit nach 12 Monaten:
Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat vs. LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat
bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger
Erkrankungsdauer**

Endpunkt	Methotrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Methotrexat (n = 231)
ACR-Ansprechraten^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			
Ausgangswert ^b	5,5	5,7	5,5
Woche 52 ^b	3,0	3,0	2,3 [†]
Remission ^c	14 %	18 %	31 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
Woche 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

b: Werte für Disease Activity Score (DAS) sind Mittelwerte.

c: Remission wird definiert als DAS < 1,6.

Paarweiser Vergleich der p-Werte: † = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und ϕ = p < 0,05 für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR.

Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der LIFMIOR-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der radiologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe unten stehende Grafik).

Veränderung zum Ausgangswert

1.68

0.52*

-0.54†, φ

1.12

0.21*

-0.30†

0.32

-0.23†, φ

— TSS — — Erosionen — — JSN —

Paarweiser Vergleich der p-Werte: * = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR vs. Methotrexat, † = $p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. Methotrexat und $\phi = p < 0,05$ für den Vergleich von LIFMIOR + Methotrexat vs. LIFMIOR

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit LIFMIOR und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat beobachtet. In ähnlicher Weise wurden nach 24 Monaten auch signifikante Vorteile einer Monotherapie mit LIFMIOR im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat beobachtet.

In der Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Änderung $< 0,5$) nach 24 Monaten in den mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu denen, die nur mit LIFMIOR oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 66 % bzw. 36 %; $p < 0,05$), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Bei Patienten, die die gesamte Therapie bis 24 Monaten absolvierten, lagen die Raten der Nicht-Progression bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 50 mg LIFMIOR (2 s.c.-Injektionen zu je 25 mg) einmal wöchentlich wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 420 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bewertet. In dieser Studie erhielten 53 Patienten Placebo, 214 Patienten einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsregime für LIFMIOR waren in der



In der Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Änderung $< 0,5$) nach 24 Monaten in den mit LIFMIOR in Kombination mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu denen, die nur mit LIFMIOR oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 66 % bzw. 36 %; $p < 0,05$), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit LIFMIOR oder Methotrexat war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Bei Patienten, die die gesamte Therapie vor 24 Monaten absolvierten, lagen die Raten der Nicht-Progression bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis

122

unzureichendes Ansprechen (PASI < 50 oder PGA, Patient Global Assessment, weniger als gut) oder eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung. Dabei mussten die Patienten für eine ausreichend lange Dauer und unter adäquater Dosis mit mindestens jeder der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien behandelt worden sein, um ein Ansprechen beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von LIFMIOR im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Ansprechen auf andere systemische Therapien) wurde nicht im Rahmen von Studien untersucht, die LIFMIOR direkt mit anderen systemischen Therapien verglichen. Stattdessen wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von LIFMIOR in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen vier Studien war der Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI 75 (d. h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.

Bei der Studie 1 handelte es sich um eine Phase-II-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der ≥ 10 % der Körperoberfläche betroffen waren. Einhundertundzwölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal wöchentlich eine LIFMIOR-Dosis von 25 mg (n = 57) oder zweimal in der Woche Placebo (n = 55) für einen Zeitraum von 24 Wochen.

In Studie 2 wurden 652 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 1 identisch. Zusätzlich musste ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 10 während der Screeningphase vorliegen. LIFMIOR wurde in Dosen von 25 mg einmal bzw. zweimal in der Woche oder 50 mg zweimal in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblindphase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei LIFMIOR-Dosierungen. Nach 12 Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem LIFMIOR (25 mg zweimal in der Woche); Patienten der Wirkstoffgruppen setzten die Behandlung bis Woche 24 mit der bei der Randomisierung festgelegten Dosierung fort.

In Studie 3 wurden 583 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 2 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von zweimal 25 mg oder 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR für weitere 24 Wochen.

In Studie 4 wurden 142 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren denen der Studien 2 und 3 ähnlich. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von einmal 50 mg LIFMIOR bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR für weitere 12 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI-75-Ansprechrates (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit LIFMIOR behandelten Gruppe den PASI 75 erreicht, im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien 2, 3 und 4 sind unten aufgeführt.

Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis in Studie 2, 3 und 4

	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo n = 166 Woche 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 Woche 12	-----LIFMIOR---		Placebo n = 46 Woche 12	-----LIFMIOR---	
		25 mg		50 mg			---			---	
		2 x/Wo	2 x/Wo	2 x/Wo	2 x/Wo		25	50		50 mg	50 mg
Ansprec hen (%)	n = 166 Woche 12	n = 162 Woche 12	n = 162 Woche 12	n = 164 Woche 12	n = 164 Woche 12	n = 193 Woche 12	m g 2 x/Wo n = 196 Woche 12	m g 2 x/Wo n = 196 Woche 12	n = 46 Woche 12	1 x/Wo n = 96 Woche 12	1 x/Wo n = 90 Woche 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 , befalls- frei bzw. nahezu befalls- frei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 im Vergleich zu Placebo

a. In den Studien 2 und 4 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 LIFMIOR in einer Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich erhalten hatte.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei, definiert als 0 oder 1 auf einer Skala von 0 bis 5.

Bei den Patienten mit Plaque-Psoriasis, die LIFMIOR erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Placebo bereits zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) signifikante Ansprechraten, die während der 24-wöchigen Behandlung aufrechterhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetzzeitraum, innerhalb dessen die Behandlung bei Patienten mit einem PASI-Ansprechen von mindestens 50 % in Woche 24 beendet wurde. In der behandlungsfreien Zeit wurde bei den Patienten das Auftreten von Rebounds (PASI ≥ 150 % des Ausgangswerts) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verlust von mindestens der Hälfte der zwischen Ausgangswert und Woche 24 erreichten Verbesserung) beobachtet. Während des Absetzzeitraums kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück; bis zum Rezidiv der Erkrankung vergingen median 3 Monate. Es wurden weder ein Rebound-Effekt noch Psoriasis-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Der Nutzen einer erneuten LIFMIOR-Behandlung bei Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, konnte belegt werden.

In Studie 2 blieb bei der Mehrzahl der Patienten (77 %), die ursprünglich in die Gruppe mit zweimal wöchentlich 50 mg randomisiert worden waren und deren LIFMIOR-Dosis in Woche 12 auf zweimal wöchentlich 25 mg verringert wurde, die PASI-75-Ansprechrates bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI-75-Ansprechrates weiterhin zwischen Woche 12 und 36.

In Studie 4 wies die Gruppe der Patienten, die mit LIFMIOR behandelt worden war, in Woche 12 eine höhere PASI-75-Ansprechrates (38 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) (p < 0,0001). Bei den Patienten, die während der gesamten Studie einmal wöchentlich 50 mg erhielten, verbesserten sich die PASI-75-Ansprechrates weiter bis auf 71 % in Woche 24.

In offenen Langzeitstudien (bis zu 34 Monate), in denen Patienten ohne Unterbrechung LIFMIOR erhielten, war das klinische Ansprechen anhaltend und die Sicherheit war vergleichbar mit der in kürzeren Studien.

Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigte keine Krankheitscharakteristika zu Beginn der Behandlung auf, die Ärzte bei der Auswahl der geeignetsten Dosierungsoption (intermittierend oder kontinuierlich) unterstützen würden. Demzufolge sollte die Therapiewahl (ob intermittierend oder kontinuierlich) basierend auf der Einschätzung durch den Arzt und den individuellen Bedürfnissen des Patienten erfolgen.

Antikörper gegen LIFMIOR

In den Seren einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper waren alle nicht neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.

In klinischen Studien, in denen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten mit zugelassenen LIFMIOR-Dosen behandelt wurden, lag die kumulative Rate der Anti-Etanercept-Antikörper bei ungefähr 6 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, 7,5 % bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, 2 % bei Patienten mit Morbus Bechterew, 7 % bei Patienten mit Psoriasis, 9,7 % bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis und 4,8 % bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis.

Der Anteil der Patienten, die in länger andauernden Studien (mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren) Antikörper gegen Etanercept entwickelten, stieg erwartungsgemäß mit der Zeit an. Dennoch betrug, aufgrund ihres nur vorübergehenden Auftretens, die Häufigkeit der bei jeder Auswertung nachgewiesenen Antikörper bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Psoriasis üblicherweise weniger als 7 %.

In einer Langzeitstudie zu Psoriasis, in der Patienten zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten, wurde an jedem Auswertungszeitpunkt eine Häufigkeit von Antikörpern von bis zu etwa 9 % beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etanercept-Serumspiegel wurden mit dem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA) bestimmt, durch den ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie die Ausgangssubstanz detektiert werden können.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Etanercept an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität im Urin beobachtet wurde, konnten bei Patienten mit akutem Nierenversagen keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt werden. Bei bestehender Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit akutem Leberversagen wurden keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

In einer Studie zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis mit polyartikulärem Verlauf wurden 69 Patienten (zwischen 4 und 17 Jahre alt) 0,4 mg Etanercept/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurden. Die jüngsten Kinder (4 Jahre alt) hatten eine verringerte Clearance (erhöhte Clearance, wenn auf das Körpergewicht normalisiert wurde) im Vergleich zu älteren Kindern (12 Jahre alt) und Erwachsenen. Die Simulation der

Dosierung legt nahe, dass die Serumspiegel bei jüngeren Kindern deutlich erniedrigt sein werden, während ältere Kinder (10 bis 17 Jahre alt) Serumspiegel aufweisen werden, die denen der Erwachsenen ähneln.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis (im Alter von 4 bis 17 Jahren) erhielten einmal wöchentlich 0,8 mg Etanercept/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche) für bis zu 48 Wochen. Im Steady State reichten die mittleren Serumtalspiegel von 1,6 bis 2,1 µg/ml in Woche 12, 24 und 48. Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis und Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (die zweimal wöchentlich 0,4 mg Etanercept/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche erhielten) waren diese mittleren Konzentrationen vergleichbar. Diese mittleren Konzentrationen waren denjenigen von erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis ähnlich, die zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten.

Erwachsene

Resorption

Etanercept wird langsam von der Injektionsstelle der subkutanen Injektion resorbiert, wobei eine maximale Konzentration ca. 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 76 %. Es ist zu erwarten, dass bei zweimal wöchentlicher Gabe die Steady-State-Konzentrationen ungefähr doppelt so hoch sind wie die Konzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis. Nach subkutaner Einzelgabe von 25 mg LIFMIOR wurden in gesunden Probanden durchschnittliche maximale Serumkonzentrationen von $1,65 \pm 0,66$ µg/ml festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug $235 \pm 96,6$ µg·h/ml. Im Steady State betrugen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: C_{max} : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} : 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l; die partielle AUC betrug 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg LIFMIOR [n = 21] versus zweimal wöchentlich 25 mg LIFMIOR [n = 16]). In einer offenen, zweiarmligen Einmaldosis- und Cross-over-Studie an gesunden Probanden zeigte sich, dass die Gabe einer einmaligen Injektion von 50 mg Etanercept pro ml bioäquivalent zu zwei simultanen Injektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml war.

In einer Analyse der Populationspharmakokinetik bei Patienten mit Morbus Bechterew betrug die Etanercept-AUC im Steady State 466 µg·h/ml für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg LIFMIOR (n = 154) bzw. 474 µg·h/ml für die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg LIFMIOR (n = 148).

Verteilung

Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Etanercept verläuft biexponentiell. Für Etanercept beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 7,6 l, wogegen das Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen bei 10,4 l liegt.

Elimination

Etanercept wird langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist lang und liegt bei etwa 70 Stunden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die Clearance ungefähr 0,066 l/h und liegt damit ein wenig unterhalb des bei gesunden Probanden bestimmten Werts von 0,11 l/h. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von LIFMIOR bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Ein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Linearität

Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt, jedoch wurde innerhalb des Dosisbereichs keine Sättigung der Clearance festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von LIFMIOR wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wird LIFMIOR für nicht mutagen befunden. Bedingt durch die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern in Nagetieren wurden mit LIFMIOR keine Kanzerogenitätsstudien sowie Standarduntersuchungen zur Fertilität und postnatalen Toxizität durchgeführt.

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2.000 mg LIFMIOR/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1.000 mg LIFMIOR/kg KG rief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe über 4 oder 26 aufeinanderfolgende Wochen von Dosen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die über 27-fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg, wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität durch LIFMIOR bei Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Mannitol (E 421)

Sucrose

Trometamol

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei Temperaturen bis zu 25 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

LIFMIOR kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 35 °C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas-Durchstechflasche (4 ml, Glastyp I) mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Kunststoff-Klappverschluss. LIFMIOR wird mit Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Wasser für Injektionszwecke enthalten. Die Spritzen bestehen aus Typ-I-Glas.

Ein Umkarton enthält 4 Durchstechflaschen mit LIFMIOR, 4 Fertigspritzen mit Wasser für Injektionszwecke, 4 Kanülen, 4 Adapter für die Durchstechflaschen und 8 Alkoholtupfer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung und Handhabung

LIFMIOR wird vor der Anwendung in 1 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst und subkutan injiziert. Die Lösung muss klar und farblos bis blassgelb oder blassbraun, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein. In der Durchstechflasche kann etwas weißer Schaum zurückbleiben – dies ist normal. LIFMIOR darf nicht verwendet werden, wenn sich das gesamte Pulver in der Durchstechflasche nicht innerhalb von 10 Minuten aufgelöst hat. In diesem Fall beginnen Sie noch einmal mit einer anderen Durchstechflasche.

Eine umfassende Anleitung zur Zubereitung und Anwendung der gebrauchsfertigen LIFMIOR-Lösung in der Durchstechflasche wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“ gegeben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1165/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Vereinigtes Königreich

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Voraussetzungen für die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) dargelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und

Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen**

Vor dem Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat soll der Zulassungsinhaber mit der in diesem Mitgliedsstaat zuständigen Behörde eine endgültige Version der Schulungsmaterialien vereinbaren, welche für Ärzte, die das Produkt verschreiben könnten, Informationen darüber enthalten, wie man den Fertipen korrekt und sicher anwendet, sowie eine Patientenkarte, welche an die Patienten ausgeteilt wird, die LIFMIOR verwenden.

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte folgende Schlüsselemente enthalten:

- Eine Schulungsanleitung, die die Schulung der Patienten im sicheren Gebrauch des Fertipens erleichtern soll
- Ein Demonstrationsgerät ohne Nadel
- Anleitende Materialien, die man an die Patienten austeilen soll

Die Patientenkarte für Patienten, die mit LIFMIOR behandelt werden, sollte folgende Schlüsselemente enthalten:

- Das Risiko von opportunistischen Infektionen und Tuberkulose (TB)
- Das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM KARTON - EU/1/16/1165/002-004

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche LIFMIOR enthält 25 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile in LIFMIOR sind:
Pulver: Mannitol, Sucrose und Trometamol
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4 Durchstechflaschen mit Pulver
4 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel
4 Edelstahlkanülen für Injektionszwecke
4 Adapter für die Durchstechflaschen
8 Alkoholtupfer

8 Durchstechflaschen mit Pulver
8 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel
8 Edelstahlkanülen für Injektionszwecke
8 Adapter für die Durchstechflaschen
16 Alkoholtupfer

24 Durchstechflaschen mit Pulver
24 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel
24 Edelstahlkanülen für Injektionszwecke
24 Adapter für die Durchstechflaschen
48 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Für Angaben zu alternativer Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Nach Zubereitung der LIFMIOR-Lösung wird die sofortige Verwendung empfohlen (bis zu maximal 6 Stunden).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARAKTERBEZEICHNUNG

Ch.-E.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

LIFMIOR 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE - EU/1/16/1165/002-004****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

LIFMIOR 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Etanercept
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER SPRITZE - EU/1/16/1165/002-004****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für LIFMIOR
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml Wasser für Injektionszwecke

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM KARTON - (25 mg Fertigspritze) – EU/1/16/1165/005-007

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit LIFMIOR enthält 25 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile in LIFMIOR sind:
Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

4 Fertigspritzen
4 Alkoholtupfer

8 Fertigspritzen
8 Alkoholtupfer

24 Fertigspritzen
24 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

Hinweis für die Injektion:

Initiieren Sie die Lösung, nachdem sie Raumtemperatur erreicht hat (15 bis 30 Minuten nach
Entnahme aus dem Kühlschrank).

Initiieren Sie langsam in einem Winkel zwischen 45° und 90° zur Haut.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Für Angaben zu alternativer Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

LIFMIOR 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER FERTIGSPRITZE - (25 mg Fertigspritze) –
EU/1/16/1165/005-007

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

LIFMIOR 25 mg Injektionslösung
Etanercept
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

25 mg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM KARTON - (50 mg Fertigspritze) – EU/1/16/1165/008-010

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze mit LIFMIOR enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile in LIFMIOR sind:
Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

2 Fertigspritzen
2 Alkoholtupfer

4 Fertigspritzen
4 Alkoholtupfer

12 Fertigspritzen
12 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

Hinweis für die Injektion:

Initiieren Sie die Lösung, nachdem sie Raumtemperatur erreicht hat (15 bis 30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank).

Initiieren Sie langsam in einem Winkel zwischen 45° und 90° zur Haut.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Für Angaben zu alternativer Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

LIFMIOR 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER FERTIGSPRITZE - (50mg Fertigspritze) –
EU/1/16/1165/008-010

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

LIFMIOR 50 mg Injektionslösung
Etanercept
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM KARTON - (50 mg Fertigpen) – EU/1/16/1165/011-013

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder LIFMIOR-Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile in LIFMIOR sind:
Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einem Fertigpen (MYCLIC)

2 MYCLIC Fertigpens

2 Alkoholtupfer

4 MYCLIC Fertigpens

4 Alkoholtupfer

12 MYCLIC Fertigpens

12 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

Hinweise für die Injektion:

injizieren Sie die Lösung, nachdem sie Raumtemperatur erreicht hat (15 bis 30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank).

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Für Angaben zu alternativer Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

LIFMIOR 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ANGABEN AUF DEM ETIKETT DES FERTIGSPENS – (50 mg Fertigpen) –
EU/1/16/1165/011-013

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

LIFMIOR 50 mg Injektionslösung im Fertigpen
Etanercept
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

MYCLIC Fertigpen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM KARTON - (Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen) –
EU/1/16/1165/001

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIFMIOR 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche LIFMIOR enthält 10 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile in LIFMIOR sind:
Pulver: Mannitol, Sucrose und Trometamol
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4 Durchstechflaschen mit Pulver
4 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel
4 Edelstahlkanülen für Injektionszwecke
4 Adapter für die Durchstechflaschen
8 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

Die 10 mg Durchstechflasche ist für Kinder gedacht, denen eine Dosis von 10 mg oder weniger verschrieben wurde. Befolgen Sie die Anweisungen des Arztes.

Jede Durchstechflasche sollte nur für eine Dosis bei einem Patienten angewendet werden. Wenn noch Lösung in der Durchstechflasche zurückbleibt, sollte diese entsorgt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Für Angaben zu alternativer Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Nach Zubereitung der LIFMIOR-Lösung wird die sofortige Verwendung empfohlen (bis zu maximal 6 Stunden).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1165/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

LIFMIOR 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE – (Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen) – EU/1/16/1165/001

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

LIFMIOR 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Etanercept
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER SPRITZE – (Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen) – EU/1/16/1165/001****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für LIFMIOR
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml Wasser für Injektionszwecke

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

LIFMIOR 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Etanercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage (beide Seiten) sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit LIFMIOR beachten sollten.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder einem von Ihnen betreuten Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie oder das von Ihnen betreute Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind in folgende 7 Abschnitte gegliedert:

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?
3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion (siehe Rückseite)

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?

LIFMIOR ist ein Arzneimittel, das aus zwei menschlichen Proteinen gewonnen wird. Es blockiert die Aktivität eines anderen Proteins im Körper, welches zu Entzündungen führt. LIFMIOR reduziert die Entzündung, die mit bestimmten Krankheiten einhergeht.

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann LIFMIOR bei mittelschwerer oder schwerer **rheumatoide Arthritis**, **Psoriasis-Arthritis**, schwerer **axialer Spondyloarthritis** einschließlich Morbus Bechterew (**ankylosierende Spondylitis**) und mittelschwerer oder schwerer **Psoriasis** eingesetzt werden – jeweils gewöhnlich dann, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der rheumatoiden Arthritis wird LIFMIOR in der Regel in Kombination mit Methotrexat eingesetzt, obwohl es ebenso allein angewendet werden kann, wenn eine Behandlung mit Methotrexat für Sie nicht geeignet ist. Unabhängig davon, ob es allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wird, kann LIFMIOR das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.

LIFMIOR kann bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit mehrfacher Gelenkbeteiligung die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten verbessern. Bei Patienten mit mehrfachen symmetrischen

schmerzhaften oder geschwollenen Gelenken (z. B. Hände, Handgelenke und Füße) kann LIFMIOR die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen.

LIFMIOR wird ebenfalls zur Behandlung folgender Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen verordnet:

- Bei folgenden Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis, wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend wirksam war oder nicht geeignet ist:
 - Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren
 - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind
- Schwere Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere systemische Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können)

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?

LIFMIOR darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind allergisch gegen Etanercept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an einer Sepsis, genannten schwerwiegenden Blutinfektion erkrankt sind oder bei Ihnen oder dem Kind das Risiko einer Sepsis besteht. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an irgendeiner Infektion leiden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie LIFMIOR anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- **Infektionen/Operationen:** Wenn sich bei Ihnen oder dem Kind eine neue Infektion entwickelt oder ein größerer chirurgischer Eingriff bevorsteht, möchte Ihr Arzt die Behandlung mit LIFMIOR eventuell überwachen.
- **Infektionen/Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind in der Vergangenheit an wiederkehrenden Infektionen litten bzw. wenn Sie oder das Kind an Diabetes oder anderen Krankheiten leiden, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- **Infektionen/Überwachung:** Informieren Sie Ihren Arzt über kürzlich unternommene Reisen außerhalb Europas. Wenn Sie oder das Kind Symptome einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost oder Husten entwickeln, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, Sie oder das Kind weiterhin bezüglich vorhandener Infektionen zu überwachen, nachdem Sie oder das Kind die Anwendung von LIFMIOR beendet haben.

- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit LIFMIOR beginnt. Dies kann die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgenaufnahme des Brustraums und einen Tuberkulintest einschließen. Die Durchführung dieser Tests sollte im Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie oder das Kind jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt zu jemandem gestanden haben, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- **Hepatitis B:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind Hepatitis B haben oder jemals hatten. Ihr Arzt sollte einen Hepatitis-B-Test durchführen, bevor Sie oder das Kind mit einer LIFMIOR-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit LIFMIOR kann es bei Patienten, die schon einmal mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert waren, zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie die Anwendung von LIFMIOR beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die LIFMIOR-Therapie überwachen, wenn sich die Infektion verschlechtert.
- **Bluterkrankungen:** Suchen Sie beim Auftreten eines der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome bei sich oder dem Kind unverzüglich einen Arzt auf: anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Bluterguss, Blutung oder Blässe. Diese Symptome können auf möglicherweise lebensbedrohliche Bluterkrankungen hinweisen, bei denen die Anwendung von LIFMIOR unterbrochen werden muss.
- **Erkrankungen des Nervensystems und des Auges:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an multipler Sklerose, Optikusneuritis (Sehnerventzündung) oder Querschnittsmyelitis (Entzündung des Rückenmarks) leiden. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob eine Behandlung mit LIFMIOR geeignet ist.
- **Herzschwäche (Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des Kindes eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen LIFMIOR mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss.
- **Krebs:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein Lymphom (eine Art von Blutkrebs) oder eine andere Krebsart haben oder jemals hatten, bevor Ihnen LIFMIOR verabreicht wird. Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis, die bereits über einen langen Zeitraum erkrankt sind, haben möglicherweise ein höheres Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, als der Durchschnitt.
Kinder und Erwachsene, die mit LIFMIOR behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln.
Einige Kinder und jugendliche Patienten, die LIFMIOR oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie LIFMIOR wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten.
Einige Patienten, die LIFMIOR erhalten hatten, entwickelten Hautkrebs. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen oder dem Kind Veränderungen der Haut oder Hautwucherungen entwickeln.
- **Windpocken:** Wenn während der Behandlung mit LIFMIOR für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen erforderlich sind.
- **Alkoholmissbrauch:** LIFMIOR sollte nicht zur Behandlung einer durch Alkoholmissbrauch verursachten Hepatitis angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des von Ihnen betreuten Kindes Alkoholmissbrauch bekannt ist.
- **Wegener-Granulomatose:** LIFMIOR wird nicht zur Behandlung der Wegener-Granulomatose, einer seltenen Entzündungskrankheit, empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls diese Krankheit bei Ihnen oder dem von Ihnen betreuten Kind diagnostiziert wurde.
- **Arzneimittel gegen Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Diabetes erkrankt sind bzw. Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes einnehmen. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, ob Sie oder das Kind während der LIFMIOR-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

Kinder und Jugendliche

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit LIFMIOR nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.
- **Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (IBD):** Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) gab es Fälle von IBD. Teilen Sie dem Arzt mit, wenn bei dem Kind Bauchkrämpfe und -schmerzen jedweder Art, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl auftreten.

Im Allgemeinen sollte LIFMIOR bei Kindern mit Polyarthritis oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von LIFMIOR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin) oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn sie nicht vom Arzt verschrieben worden sind. Sie oder das Kind sollten LIFMIOR nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die den Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls bei Ihnen eine Schwangerschaft eingetreten ist, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenn Sie während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Eine Studie hat außerdem ergeben, dass mehr Geburtsfehler auftraten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielt, im Vergleich zu Müttern, die kein LIFMIOR oder andere ähnliche Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhielten, wobei jedoch eine spezielle Art des berichteten Geburtsfehlers nicht festzustellen war. In einer anderen Studie wurde bei Müttern, die während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler festgestellt. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für Ihr Baby überwiegt. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von LIFMIOR während der Schwangerschaft informieren (weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).

Mit LIFMIOR behandelte Frauen dürfen nicht stillen, da LIFMIOR in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von LIFMIOR die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von LIFMIOR zu stark oder zu schwach ist.

Dosierung für erwachsene Patienten (ab 18 Jahren)

Rheumatoide Arthritis Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich Morbus Bechterew

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg und wird als Injektion unter die Haut gegeben. Jedoch kann Ihr Arzt andere Zeitabstände festlegen, in denen LIFMIOR zu injizieren ist.

Plaque-Psoriasis

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Medikament) entscheiden, wie lange Sie LIFMIOR anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte LIFMIOR nach 12 Wochen keine Wirkung auf Ihre Erkrankung haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die geeignete Dosis und Dosierhäufigkeit für das Kind oder den Jugendlichen hängen vom Körpergewicht und der Erkrankung ab. Der Arzt wird Ihnen genaue Anweisungen geben, damit Sie die geeignete Dosis zubereiten und abmessen können.

Bei einer Polyarthritits oder erweiterten (extended) Oligoarthritits bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 0,4 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) oder einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis).

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren ist die übliche Dosis 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte LIFMIOR nach 12 Wochen keine Wirkung auf die Erkrankung des Kindes haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

LIFMIOR kann unabhängig von Nahrungsmitteln oder Getränken angewendet werden.

Das Pulver muss vor Anwendung aufgelöst werden. **Eine vollständige Anleitung zur Zubereitung und Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“.** Mischen Sie die LIFMIOR-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

Es kann hilfreich sein, sich zur Gedächtnisstütze in ein Tagebuch zu schreiben, an welchem (welchen) Wochentag(en) LIFMIOR angewendet werden sollte.

Wenn Sie eine größere Menge von LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten (entweder weil Sie bei einer Einzelgabe zu viel injiziert haben oder weil Sie es zu häufig angewendet haben), wenden Sie sich umgehend an einen

Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn er leer ist.

Wenn Sie die Injektion von LIFMIOR vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese injizieren, sobald Ihnen dies auffällt, außer wenn die nächste geplante Dosis für den nächsten Tag vorgesehen ist; in diesem Fall sollten Sie die versäumte Dosis auslassen. Fahren Sie dann mit der Injektion des Arzneimittels am (an den) üblichen Tag(en) fort. Sollten Sie den Fehler erst am Tag der nächsten Injektion bemerken, verwenden Sie keine doppelte Dosis (2 Dosen am selben Tag), um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von LIFMIOR abbrechen

Nach dem Absetzen können Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, injizieren Sie kein LIFMIOR mehr. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme:

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellungen in Gesicht oder Rachen, von Händen oder Füßen
- Nervosität oder Ängstlichkeit, pochendes Empfinden oder plötzliche Hautrötung und/oder Wärmegefühl
- schwerer Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken)

Schwerwiegende allergische Reaktionen treten selten auf. Jedoch kann jedes der oben aufgeführten Symptome ein Hinweis auf eine allergische Reaktion auf LIFMIOR sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, benötigen Sie oder Ihr Kind möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion**, wie hohes Fieber, das mit Husten, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Schwäche oder heißen, roten, schmerzhaften, entzündeten Bereichen an Haut oder Gelenken einhergehen kann
- Anzeichen von **Erkrankungen des Blutes**, wie Blutung, Bluterguss oder Blässe
- Anzeichen von **Erkrankungen des Nervensystems**, wie Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Änderung des Sehvermögens, Augenschmerzen oder Auftreten von Schwäche in einem Arm oder Bein
- Anzeichen von **Herzschwäche** oder **sich verschlechternder Herzschwäche (Herzinsuffizienz)**, wie Erschöpfung oder Kurzatmigkeit unter Belastung, Schwellung im Bereich der Sprunggelenke, Druckgefühl im Halsbereich oder **Völlegefühl im Bauch**, nächtliche Kurzatmigkeit oder nächtliches Husten, Blaufärbung der Nägel oder im Lippenbereich

- Anzeichen von **Krebs**: Krebs kann jeden Teil des Körpers betreffen, einschließlich Haut und Blut. Mögliche Anzeichen hängen von Art und Ort der Krebserkrankung ab. Diese Anzeichen sind u.a. Gewichtsverlust, Fieber, Schwellung (mit oder ohne Schmerzen), andauernder Husten, Auftreten von Knoten oder Wucherungen auf der Haut.
- Anzeichen von **Autoimmunreaktionen** (hierbei werden Antikörper gebildet, die normales Körpergewebe schädigen können) wie z. B. Schmerz, Juckreiz, Schwächegefühl, unnormales Atmen, Denken, Fühlen oder Sehen
- Anzeichen eines **Lupus-** oder Lupus-ähnlichen Syndroms, wie z. B. Gewichtsveränderungen, anhaltender Ausschlag, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen oder Müdigkeit
- Anzeichen von **Entzündungen der Blutgefäße** wie z. B. Schmerzen, Fieber, Rötung oder Überwärmung der Haut oder Juckreiz

Diese Nebenwirkungen treten gelegentlich oder selten auf. Sie sind aber schwerwiegend (einige können in seltenen Fällen tödlich verlaufen). Wenn diese Symptome auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Im Folgenden werden die bekannten Nebenwirkungen von LIFMIOR, gruppiert nach zunehmender Häufigkeit, aufgelistet:

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen), Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung). Reaktionen an der Injektionsstelle treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf. Einige Patienten zeigten Reaktionen an vorhergehenden Injektionsstellen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):
Allergische Reaktionen, Fieber, Hautausschlag, Juckreiz, gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern).
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen, Blutinfektion und Infektionen an unterschiedlichen Stellen), Verschlechterung einer Herzschwäche (kongestiven Herzinsuffizienz), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen), verminderte Anzahl der Blutplättchen, Hautkrebs (ausgenommen Melanome), lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem), Nesselsucht (erhabene rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken), Augenentzündung, Psoriasis (neu oder verschlechtert), Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe, erhöhte Leberwerte (bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, sind erhöhte Leberwerte eine häufige Nebenwirkung).
- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen), Lymphom (eine Art von Blutkrebs), Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs), Melanom (eine Form von Hautkrebs), kombinierte Verminderung der Anzahl der Blutplättchen sowie roter und weißer Blutkörperchen, Erkrankungen des Nervensystems (mit schwerer Muskelschwäche und ähnlichen Krankheitszeichen und Symptomen wie bei multipler Sklerose, Sehnervenentzündung oder Entzündung des Rückenmarks), Tuberkulose, neu auftretende Herzschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Krampfanfälle, Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen), Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann, flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/ oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten), Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis; bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit gelegentlich), Erkrankung des Immunsystems mit möglichen

Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose), Entzündung oder Vernarbung der Lunge (bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit von Entzündungen oder Vernarbungen der Lunge gelegentlich).

- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen): Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen.
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs), übermäßige Aktivierung von weißen Blutkörperchen verbunden mit Entzündung (Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom), Wiederauftreten von Hepatitis B (eine Leberinfektion); Verschlechterung einer Erkrankung, die Dermatomyositis genannt wird (Muskelentzündung und -schwäche, die mit Hautveränderungen einhergehen)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind den oben beschriebenen ähnlich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2° C bis 8° C). Nicht einfrieren.

Vor Zubereitung der LIFMIOR-Lösung kann LIFMIOR für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25°C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie LIFMIOR aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem LIFMIOR vernichtet werden sollte (nicht mehr als 4 Wochen nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Nach Zubereitung der LIFMIOR-Lösung wird die sofortige Verwendung empfohlen. Jedoch kann die Lösung bis zu 6 Stunden verwendet werden, wenn sie bei Temperaturen bis zu 25 °C aufbewahrt wird.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar ist oder Partikel enthält. Die Lösung muss klar, farblos bis blassgelb oder blassbraun, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein.

LIFMIOR-Lösung, die nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wurde, muss sorgfältig entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LIFMIOR enthält

Der Wirkstoff in LIFMIOR ist Etanercept. Jede Durchstechflasche LIFMIOR 25 mg enthält 25 mg Etanercept.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Pulver: Mannitol (E 421), Sucrose und Trometamol

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie LIFMIOR aussieht und Inhalt der Packung

LIFMIOR 25 mg ist als weißes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung erhältlich. Eine Packung enthält 4, 8 oder 24 Durchstechflaschen für je eine Anwendung, 4, 8 oder 24 Fertigspritzen mit Wasser für Injektionszwecke, 4, 8 oder 24 Kanülen, 4, 8 oder 24 Adapter für die Durchstechflaschen und 8, 16 oder 48 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Vereinigtes Königreich

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgium/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Fax: +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

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

Bългария

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion

Dieser Abschnitt ist in folgende Unterabschnitte gegliedert:

- a) **Einleitung**
- b) **Vorbereitung einer Injektion**
- c) **Zubereitung der LIFMIOR-Dosis für die Injektion**
- d) **Hinzufügen des Lösungsmittels**
- e) **Entnahme der LIFMIOR-Lösung aus der Durchstechflasche**
- f) **Aufsetzen der Kanüle auf die Spritze**
- g) **Auswahl einer Injektionsstelle**
- h) **Vorbereitung der Injektionsstelle und Injektion der LIFMIOR-Lösung**
- i) **Entsorgung des Verbrauchsmaterials**

a) Einleitung

Die folgenden Hinweise erklären Ihnen die Zubereitung und Injektion der LIFMIOR-Lösung. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder die medizinische Fachkraft wird Ihnen die Technik erklären, wie Sie sich selber oder dem Kind eine Injektion verabreichen können. Versuchen Sie nicht, eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Zubereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben.

Diese Injektion darf nicht mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

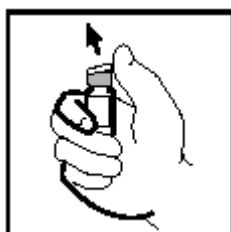
b) Vorbereitung einer Injektion

- Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände.
- Wählen Sie eine saubere, gut ausgeleuchtete und ebene Arbeitsfläche.
- Das Präparatetablett sollte die nachfolgend aufgeführten Gegenstände enthalten (falls nicht, dann verwenden Sie dieses Präparatetablett nicht und wenden Sie sich an Ihren Apotheker). Verwenden Sie nur die aufgeführten Gegenstände. Verwenden Sie **KEINE** andere Spritze.
 - 1 LIFMIOR-Durchstechflasche
 - 1 Fertigspritze, die ein klares, farloses Lösungsmittel enthält (Wasser für Injektionszwecke)
 - 1 Kanüle
 - 1 Adapter für die Durchstechflasche
 - 2 Alkoholtupfer
- Überprüfen Sie die auf den Etiketten der Durchstechflasche und der Spritze angegebenen Verfalldaten. Sie dürfen nach Ablauf des angegebenen Verfalldatums (Monat und Jahr) nicht verwendet werden.

c) Zubereitung der LIFMIOR-Dosis für die Injektion

- Nehmen Sie die Gegenstände aus dem Präparatetablett.
- Entfernen Sie die Kunststoff-Verschlusskappe von der LIFMIOR-Durchstechflasche (siehe Abb. 1). Entfernen Sie **NICHT** den grauen Stopfen oder den Aluminiumring, der sich rund um den oberen Teil der Durchstechflasche befindet.

Abb. 1



- Verwenden Sie einen neuen Alkoholtupfer, um den grauen Stopfen der LIFMIOR-Durchstechflasche zu reinigen. Berühren Sie nach dem Abwischen den Stopfen nicht mehr mit Ihren Händen bzw. achten Sie darauf, dass der Stopfen keine andere Oberfläche berührt.
- Stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht auf eine saubere, ebene Arbeitsfläche.
- Entfernen Sie den Papierschutz von dem Adapter-Set für die Durchstechflasche.
- Setzen Sie den Adapter mit der Plastikverpackung oben auf die LIFMIOR-Durchstechflasche, sodass der Adapter-Dorn innerhalb des markierten Kreises oben auf dem Stopfen der Durchstechflasche zentriert ist (siehe Abb. 2).
- Halten Sie die Durchstechflasche mit einer Hand fest auf der ebenen Arbeitsfläche. Drücken Sie mit der anderen Hand **FEST UND GERADE NACH UNTEN** auf das Adapter-Set, bis Sie merken, dass der Dorn des Adapters durch den Gummistopfen der Durchstechflasche dringt und die **ADAPTER-FASSUNG HÖRBAR UND FÜHLBAR EINRASTET** (siehe Abb. 3). Drücken Sie den Adapter **NICHT** schräg nach unten (siehe Abb. 4). Es ist wichtig, dass der Adapter-Dorn den Stopfen der Durchstechflasche vollständig durchdringt.

Abb. 2

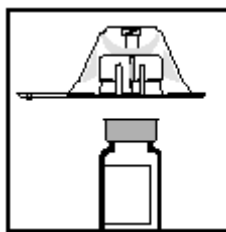
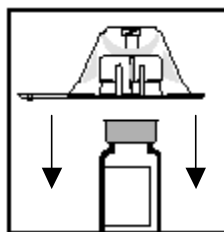
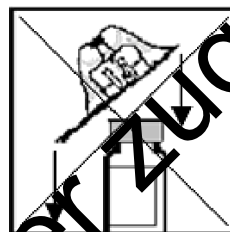


Abb. 3



RICHTIG

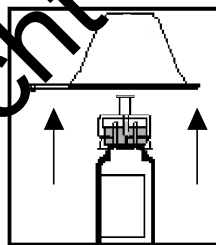
Abb. 4



FALSCH

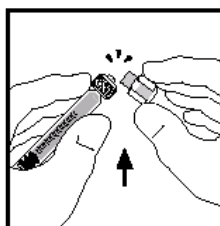
- Während Sie die Durchstechflasche in der einen Hand halten, entfernen Sie die Plastikverpackung vom Adapter für die Durchstechflasche (siehe Abb. 5).
-

Abb. 5



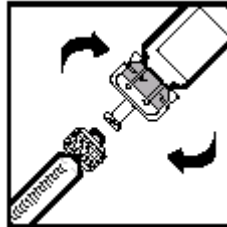
- Entfernen Sie die Schutzabdeckung von der Spitze der Spritze, indem Sie die weiße Verschlusskappe entlang der Sollbruchstelle abbrechen. Hierzu halten Sie den unteren Teil der weißen Verschlusskappe fest und biegen das Ende der weißen Verschlusskappe mit der anderen Hand hin und her, bis dieses abbricht (siehe Abb. 6). **Entfernen Sie NICHT den auf der Spritze verbliebenen Teil der weißen Verschlusskappe.**

Abb. 6



- Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn diese Sollbruchstelle bereits gebrochen ist. Beginnen Sie dann mit einem anderen Präparatetablett.
- Halten Sie den Glaskörper der Spritze (nicht den verbliebenen Teil der weißen Verschlusskappe) in der einen Hand und den Adapter für die Durchstechflasche (nicht die Durchstechflasche selbst) in der anderen Hand. Verbinden Sie die Spritze mit dem Adapter für die Durchstechflasche, indem Sie die Adapterspitze in die Öffnung einführen und sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie vollständig festsitzt (siehe Abb. 7).

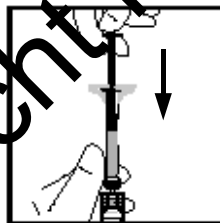
Abb. 7



d) Hinzufügen des Lösungsmittels

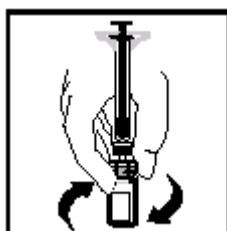
- Während Sie die Durchstechflasche aufrecht auf der ebenen Arbeitsfläche halten, drücken Sie den Kolben **SEHR LANGSAM** so lange herunter, bis sich das gesamte Lösungsmittel in der Durchstechflasche befindet. Hierdurch wird die Bildung von Schaum (Blasenbildung) unterdrückt (siehe Abb. 8).
- Sobald sich das Lösungsmittel in der LIFMIOR-Durchstechflasche befindet, kann sich der Kolben selbstständig nach oben bewegen. Dies erfolgt durch den Luftdruck und sollte Sie nicht beunruhigen.

Abb. 8



- Während sich die Kanüle noch in der Durchstechflasche befindet, bewegen Sie die Durchstechflasche einige Male vorsichtig in kreisenden Bewegungen, um das Pulver zu lösen (siehe Abb. 9). Schütteln Sie die Durchstechflasche **NICHT**. Warten Sie, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat (in der Regel weniger als 10 Minuten). Die Lösung muss klar und farblos bis blassgelb oder blassbraun, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein. Ein wenig weißer Schaum kann in der Durchstechflasche verbleiben – das ist normal. Verwenden Sie die LIFMIOR-Dosis **NICHT**, wenn sich das Pulver nicht innerhalb von 10 Minuten vollständig gelöst hat. Verwenden Sie dann ein neues Präparatetablett.

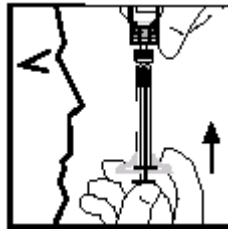
Abb. 9



e) **Entnahme der LIFMIOR-Lösung aus der Durchstechflasche**

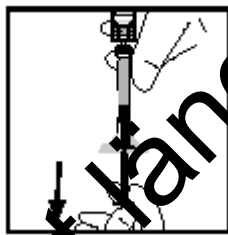
- Während sich die Kanüle noch in der Durchstechflasche und dem Adapter befindet, halten Sie die Durchstechflasche in Augenhöhe auf dem Kopf. Drücken Sie den Kolben vollständig in die Spritze (siehe Abb. 10).

Abb. 10



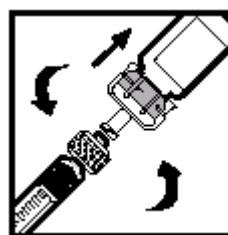
- Ziehen Sie danach langsam den Kolben zurück, um die Flüssigkeit in die Spritze aufzunehmen (siehe Abb. 11). Für erwachsene Patienten muss die gesamte Lösung aufgezogen werden. Für Kinder ist nur der von Ihrem Arzt empfohlene Anteil der Lösung aufzuziehen. Nachdem Sie die gebrauchsfertige Lösung der Durchstechflasche entnommen haben, können sich Luftblasen in der Spritze befinden. Dies ist kein Grund zur Sorge, denn diese Luftblasen werden Sie in einem späteren Schritt entfernen.

Abb. 11



- Halten Sie die Durchstechflasche auf dem Kopf und schrauben Sie die Spritze vom Adapter für die Durchstechflasche ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen (siehe Abb. 12).

Abb. 12



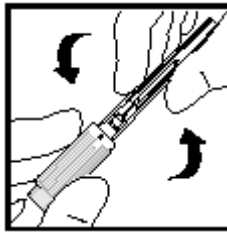
- Legen Sie die gefüllte Spritze auf die saubere, ebene Arbeitsfläche. Achten Sie darauf, dass die Spitze nichts berührt. Achten Sie darauf, nicht den Kolben herunter zu drücken.

(Hinweis: Nachdem Sie diese Schritte durchgeführt haben, kann noch eine kleine Restmenge der Flüssigkeit in der Durchstechflasche verbleiben. Das ist normal.)

f) **Aufsetzen der Kanüle auf die Spritze**

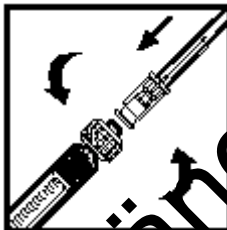
- Die Kanüle befindet sich zur sterilen Aufbewahrung in einer Kunststoffhülle.
- Zum Öffnen der Kunststoffhülle müssen Sie das kurze, breite Ende in einer Hand halten. Umfassen Sie mit Ihrer anderen Hand das längere Stück der Hülle.
- Um den Verschluss abubrechen, müssen Sie das längere Ende so lange hin- und herbewegen, bis es abbricht (siehe Abb. 13).

Abb. 13



- Wenn Sie den Verschluss abgebrochen haben, entfernen Sie das kurze, breite Ende der Kunststoffhülle.
- Die Kanüle bleibt im längeren Abschnitt der Packung.
- Während Sie die Kanüle und die Hülle in der einen Hand halten, nehmen Sie mit der anderen Hand die Spritze und führen deren Spitze in die Kanülenöffnung ein.
- Verbinden Sie die Spritze mit der Kanüle, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie fest sitzt (siehe Abb. 14).

Abb. 14



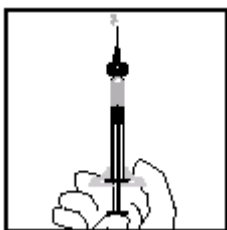
- Ziehen Sie den Kanülenschutz kräftig gerade von der Spritze ab. Achten Sie dabei darauf, dass Sie die Kanüle nicht berühren und dass die Kanüle keine anderen Oberflächen berührt (siehe Abb. 15). Achten Sie beim Abziehen darauf, dass Sie die Schutzhülle nicht verbiegen oder drehen, um zu vermeiden, dass die Kanüle beschädigt wird.

Abb. 15



- Halten Sie die Spritze aufrecht und drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu entfernen (siehe Abb. 16).

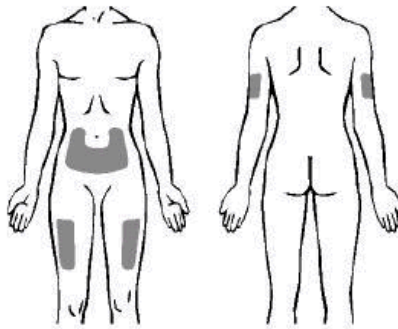
Abb. 16



g) **Auswahl einer Injektionsstelle**

- Die folgenden drei Injektionsstellen werden zur Verabreichung von LIFMIOR empfohlen:
1. die Vorderseite der Oberschenkel, 2. der Bauch, außer einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum und 3. die Außenfläche der Oberarme (siehe Abb. 17). Verabreichen Sie sich die Injektion selber, sollten Sie nicht die Außenfläche der Oberarme als Injektionsstelle nutzen.

Abb. 17

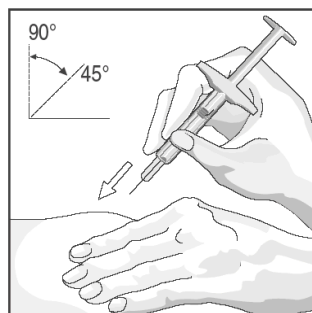


- Für jede neue Injektion sollte eine andere Injektionsstelle ausgewählt werden. Eine neue Injektion sollte mindestens 3 cm von einer alten Injektionsstelle entfernt verabreicht werden. Injizieren Sie **NICHT** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, rot oder hart ist oder einen Bluterguss aufweist. Vermeiden Sie Stellen mit Narben oder Dehnungstreifen. (Es kann hilfreich sein, die zuvor verwendeten Injektionsstellen in einem Notizbuch festzuhalten.)
- Wenn Sie oder das Kind an Psoriasis leiden, sollten Sie versuchen, die Injektion nicht direkt an erhabenen, verdickten, geröteten oder schuppigen Hautflecken vorzunehmen („Psoriasis-Läsionen“).

h) **Vorbereitung der Injektionsstelle und Injektion der LIFMIOR-Lösung**

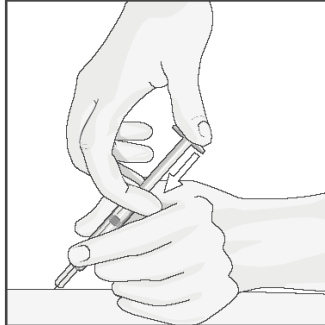
- Wischen Sie die Injektionsstelle, an der LIFMIOR injiziert werden soll, in einer Kreisbewegung mit einem Alkoholtupfer ab. Berühren Sie danach diesen Bereich **NICHT** mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.
- Wenn die gereinigte Hautregion getrocknet ist, drücken Sie sie zu einer Hautfalte zusammen und halten Sie sie mit einer Hand fest. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift.
- Stechen Sie die Kanüle mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem Winkel zwischen 45° und 90° in die Haut (siehe Abb. 18). Mit zunehmender Erfahrung werden Sie den für Sie oder das Kind angenehmsten Winkel finden. Achten Sie sorgfältig darauf, die Kanüle nicht zu langsam oder zu kraftvoll in die Haut zu stechen.

Abb. 18



- Sobald die Kanüle vollständig in die Haut eingeführt ist, lassen Sie die gehaltene Hautfalte wieder los. Mit der freien Hand halten Sie die Spritze nahe der Spritzenspitze, um sie zu stabilisieren. Dann drücken Sie den Kolben herunter, um die gesamte Lösung **langsam** und gleichmäßig zu injizieren (siehe Abb. 19).

Abb. 19



- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Kanüle aus der Haut, wobei Sie darauf achten sollten, dass die Kanüle in dem Winkel bleibt, in dem sie auch eingeführt wurde.
- Drücken Sie einen Tupfer für 10 Sekunden auf die Injektionsstelle. Es kann zu einer leichten Blutung kommen. Reiben Sie **NICHT** an der Injektionsstelle. Bei Bedarf kann ein Pflaster verwendet werden.

i) **Entsorgung des Verbrauchsmaterials**

- Spritze und Kanülen dürfen **NIE** wiederverwendet werden. Entsorgen Sie Kanülen und Spritze entsprechend der Anweisung Ihres Arztes, der medizinischen Fachkraft oder Ihres Apothekers.

Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit einem Arzt, einer medizinischen Fachkraft oder einem Apotheker, die/der mit der LIFMOP-Behandlung vertraut ist.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

LIFMIOR 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze LIFMIOR 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze Etanercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage (beide Seiten) sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit LIFMIOR beachten sollten.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder einem von Ihnen betreuten Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie oder das von Ihnen betreute Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind in folgende 7 Abschnitte gegliedert:

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?
3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion (siehe Rückseite)

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?

LIFMIOR ist ein Arzneimittel, das aus zwei menschlichen Proteinen gewonnen wird. Es blockiert die Aktivität eines anderen Proteins im Körper, welches zu Entzündungen führt. LIFMIOR reduziert die Entzündung, die mit bestimmten Krankheiten einhergeht.

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann LIFMIOR bei mittelschwerer oder schwerer **rheumatoider Arthritis**, **Psoriasis-Arthritis**, schwerer **axialer Spondyloarthritis** einschließlich Morbus Bechterew (**ankylosierende Spondylitis**) und mittelschwerer oder schwerer **Psoriasis** eingesetzt werden – jeweils gewöhnlich dann, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der rheumatoiden Arthritis wird LIFMIOR in der Regel in Kombination mit Methotrexat eingesetzt, obwohl es ebenso allein angewendet werden kann, wenn eine Behandlung mit Methotrexat für Sie nicht geeignet ist. Unabhängig davon, ob es allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wird, kann LIFMIOR das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.

LIFMIOR kann bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit mehrfacher Gelenkbeteiligung die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten verbessern. Bei Patienten mit mehrfachen symmetrischen

schmerzhaften oder geschwollenen Gelenken (z. B. Hände, Handgelenke und Füße) kann LIFMIOR die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen. LIFMIOR wird ebenfalls zur Behandlung folgender Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen verordnet:

- Bei folgenden Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis, wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend wirksam war oder nicht geeignet ist:
 - Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren
 - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind
- Schwere Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere systemische Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können)

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?

LIFMIOR darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind allergisch gegen Etanercept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engheitsgefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an einer Sepsis genannten schwerwiegenden Blutinfektion erkrankt sind oder bei Ihnen oder dem Kind das Risiko einer Sepsis besteht. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an irgendeiner Infektion leiden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie LIFMIOR anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. Engheitsgefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- **Infektionen/Operationen:** Wenn sich bei Ihnen oder dem Kind eine neue Infektion entwickelt oder ein größerer chirurgischer Eingriff bevorsteht, möchte Ihr Arzt die Behandlung mit LIFMIOR eventuell überwachen.
Infektionen/Diabetes: Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind in der Vergangenheit an wiederkehrenden Infektionen litten bzw. wenn Sie oder das Kind an Diabetes oder anderen Krankheiten leiden, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- **Infektionen/Überwachung:** Informieren Sie Ihren Arzt über kürzlich unternommene Reisen außerhalb Europas. Wenn Sie oder das Kind Symptome einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost oder Husten entwickeln, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, Sie oder das Kind weiterhin bezüglich vorhandener Infektionen zu überwachen, nachdem Sie oder das Kind die Anwendung von LIFMIOR beendet haben.
- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die

Therapie mit LIFMIOR beginnt. Dies kann die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgenaufnahme des Brustraums und einen Tuberkulintest einschließen. Die Durchführung dieser Tests sollte im Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie oder das Kind jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt zu jemandem gestanden haben, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

- **Hepatitis B:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind Hepatitis B haben oder jemals hatten. Ihr Arzt sollte einen Hepatitis-B-Test durchführen, bevor Sie oder das Kind mit einer LIFMIOR-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit LIFMIOR kann es bei Patienten, die schon einmal mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert waren, zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie die Anwendung von LIFMIOR beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die LIFMIOR-Therapie überwachen, wenn sich die Infektion verschlechtert.
- **Bluterkrankungen:** Suchen Sie beim Auftreten eines der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome bei sich oder dem Kind unverzüglich einen Arzt auf: anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Bluterguss, Blutung oder Blässe. Diese Symptome können auf möglicherweise lebensbedrohliche Bluterkrankungen hinweisen, bei denen die Anwendung von LIFMIOR unterbrochen werden muss.
- **Erkrankungen des Nervensystems und des Auges:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an multipler Sklerose, Optikusneuritis (Sehnervenerkrankung) oder Querschnittsmyelitis (Entzündung des Rückenmarks) leiden. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob eine Behandlung mit LIFMIOR geeignet ist.
- **Herzschwäche (Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des Kindes eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen LIFMIOR mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss.
- **Krebs:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein Lymphom (eine Art von Blutkrebs) oder eine andere Krebsart haben oder jemals hatten, bevor Ihnen LIFMIOR verabreicht wird. Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis, die bereits über einen langen Zeitraum erkrankt sind, haben möglicherweise ein höheres Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, als der Durchschnitt. Kinder und Erwachsene, die mit LIFMIOR behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln. Einige Kinder und jugendliche Patienten, die LIFMIOR oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie LIFMIOR wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten. Einige Patienten, die LIFMIOR erhalten hatten, entwickelten Hautkrebs. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen oder dem Kind Veränderungen der Haut oder Hautwucherungen entwickeln.
- **Windpocken:** Wenn während der Behandlung mit LIFMIOR für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen erforderlich sind.
- **Latex:** Die Kanülenkappe besteht aus Latex (trockener Naturkautschuk). Wenden Sie sich vor der Anwendung von LIFMIOR an Ihren Arzt, wenn jemand, der mit der Kanülenkappe in Berührung kommen wird, oder jemand, dem LIFMIOR verabreicht werden soll, eine bekannte oder mögliche Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Latex hat.
- **Alkoholmissbrauch:** LIFMIOR sollte nicht zur Behandlung einer durch Alkoholmissbrauch verursachten Hepatitis angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des von Ihnen betreuten Kindes Alkoholmissbrauch bekannt ist.
- **Wegener-Granulomatose:** LIFMIOR wird nicht zur Behandlung der Wegener-Granulomatose, einer seltenen Entzündungskrankheit, empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls diese Krankheit bei Ihnen oder dem von Ihnen betreuten Kind diagnostiziert wurde.
- **Arzneimittel gegen Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Diabetes erkrankt sind bzw. Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes einnehmen. Ihr Arzt wird

gegebenenfalls entscheiden, ob Sie oder das Kind während der LIFMIOR-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

Kinder und Jugendliche

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit LIFMIOR nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.
- **Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (IBD):** Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) gab es Fälle von IBD. Teilen Sie dem Arzt mit, wenn bei dem Kind Bauchkrämpfe und -schmerzen jedweder Art, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl auftreten.

Im Allgemeinen sollte LIFMIOR bei Kindern mit Polyarthritis oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von LIFMIOR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin) oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn sie nicht vom Arzt verschrieben worden sind. Sie oder das Kind sollten LIFMIOR nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die den Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls bei Ihnen eine Schwangerschaft eingetreten ist, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenn Sie während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Eine Studie hat außerdem ergeben, dass mehr Geburtsfehler auftraten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielt, im Vergleich zu Müttern, die kein LIFMIOR oder andere ähnliche Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhielten, wobei jedoch eine spezielle Art des berichteten Geburtsfehlers nicht festzustellen war. In einer anderen Studie wurde bei Müttern, die während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler festgestellt. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für Ihr Baby überwiegt. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von LIFMIOR während der Schwangerschaft informieren (weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).

Mit LIFMIOR behandelte Frauen dürfen nicht stillen, da LIFMIOR in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von LIFMIOR die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von LIFMIOR zu stark oder zu schwach ist.

Die Fertigspritze ist in Dosisstärken von 25 mg und 50 mg erhältlich.

Dosierung für erwachsene Patienten (ab 18 Jahren)

Rheumatoide Arthritis Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich Morbus Bechterew

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg und wird als Injektion unter die Haut gegeben. Jedoch kann Ihr Arzt andere Zeitabstände festlegen, in denen LIFMIOR zu injizieren ist.

Plaque-Psoriasis

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Medikament) entscheiden, wie lange Sie LIFMIOR anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte LIFMIOR nach 12 Wochen keine Wirkung auf Ihre Erkrankung haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die geeignete Dosis und Dosierhäufigkeit für das Kind oder den Jugendlichen hängen vom Körpergewicht und der Erkrankung ab. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für das Kind festlegen und eine geeignete Stärke von LIFMIOR verschreiben (10 mg, 25 mg oder 50 mg).

Bei einer Polyarthritis oder erweiterter (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 0,4 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) oder einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis).

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren ist die übliche Dosis 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte LIFMIOR nach 12 Wochen keine Wirkung auf die Erkrankung des Kindes haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Der Arzt wird Ihnen detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung und Abmessung der geeigneten Dosis geben.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

LIFMIOR kann unabhängig von Nahrungsmitteln oder Getränken angewendet werden.

Eine vollständige Anleitung zur Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“. Mischen Sie die LIFMIOR-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

Es kann hilfreich sein, sich zur Gedächtnisstütze in ein Tagebuch zu schreiben, an welchem (welchen) Wochentag(en) LIFMIOR angewendet werden sollte.

Wenn Sie eine größere Menge von LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten (entweder weil Sie bei einer Einzelgabe zu viel injiziert haben oder weil Sie es zu häufig angewendet haben), wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn er leer ist.

Wenn Sie die Injektion von LIFMIOR vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese injizieren, sobald Ihnen dies auffällt, außer wenn die nächste geplante Dosis für den nächsten Tag vorgesehen ist; in diesem Fall sollten Sie die versäumte Dosis auslassen. Fahren Sie dann mit der Injektion des Arzneimittels am (an den) üblichen Tag(en) fort. Sollten Sie den Fehler erst am Tag der nächsten Injektion bemerken, verwenden Sie keine doppelte Dosis (2 Dosen am selben Tag), um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von LIFMIOR abbrechen

Nach dem Absetzen können Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, injizieren Sie kein LIFMIOR mehr. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme:

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellungen in Gesicht oder Rachen, von Händen oder Füßen
- Nervosität oder Ängstlichkeit, pochendes Empfinden oder plötzliche Hautrötung und/oder Wärmegefühl
- schwerer Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken)

Schwerwiegende allergische Reaktionen treten selten auf. Jedoch kann jedes der oben aufgeführten Symptome ein Hinweis auf eine allergische Reaktion auf LIFMIOR sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, benötigen Sie oder Ihr Kind möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion**, wie hohes Fieber, das mit Husten, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Schwäche oder heißen, roten, schmerzhaften, entzündeten Bereichen an Haut oder Gelenken einhergehen kann
- Anzeichen von **Erkrankungen des Blutes**, wie Blutung, Bluterguss oder Blässe
- Anzeichen von **Erkrankungen des Nervensystems**, wie Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Änderung des Sehvermögens, Augenschmerzen oder Auftreten von Schwäche in einem Arm oder Bein

- Anzeichen von **Herzschwäche** oder sich **verschlechternder Herzschwäche (Herzinsuffizienz)**, wie Erschöpfung oder Kurzatmigkeit unter Belastung, Schwellung im Bereich der Sprunggelenke, Druckgefühl im Halsbereich oder Völlegefühl im Bauch, nächtliche Kurzatmigkeit oder nächtliches Husten, Blaufärbung der Nägel oder im Lippenbereich
- Anzeichen von **Krebs**: Krebs kann jeden Teil des Körpers betreffen, einschließlich Haut und Blut. Mögliche Anzeichen hängen von Art und Ort der Krebserkrankung ab. Diese Anzeichen sind u.a. Gewichtsverlust, Fieber, Schwellung (mit oder ohne Schmerzen), andauernder Husten, Auftreten von Knoten oder Wucherungen auf der Haut.
- Anzeichen von **Autoimmunreaktionen** (hierbei werden Antikörper gebildet, die normales Körpergewebe schädigen können) wie z. B. Schmerz, Juckreiz, Schwächegefühl, unnormales Atmen, Denken, Fühlen oder Sehen
- Anzeichen eines **Lupus-** oder Lupus-ähnlichen Syndroms, wie z. B. Gewichtsveränderungen, anhaltender Ausschlag, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen oder Müdigkeit
- Anzeichen von **Entzündungen der Blutgefäße** wie z. B. Schmerzen, Fieber, Rötung oder Überwärmung der Haut oder Juckreiz

Diese Nebenwirkungen treten gelegentlich oder selten auf. Sie sind aber schwerwiegend (einige können in seltenen Fällen tödlich verlaufen). Wenn diese Symptome auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Im Folgenden werden die bekannten Nebenwirkungen von LIFMIOR, gruppiert nach abnehmender Häufigkeit, aufgelistet:

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen), Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung). Reaktionen an der Injektionsstelle treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf. Einige Patienten zeigten Reaktionen an vorhergehenden Injektionsstellen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):
Allergische Reaktionen, Fieber, Hautausschlag, Juckreiz, gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern).
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen, Blutinfektion und Infektionen an unterschiedlichen Stellen), Verschlechterung einer Herzschwäche (kongestiven Herzinsuffizienz), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen), verminderte Anzahl der Blutplättchen, Hautkrebs (ausgenommen Melanome), lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem), Nesselsucht (erhabene rote oder blasser, häufig juckende Hautflecken), Augenentzündung, Psoriasis (neu oder verschlechtert), Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe, erhöhte Leberwerte (bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, sind erhöhte Leberwerte eine häufige Nebenwirkung).
- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen), Lymphom (eine Art von Blutkrebs), Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs), Melanom (eine Form von Hautkrebs), kombinierte Verminderung der Anzahl der Blutplättchen sowie roter und weißer Blutkörperchen, Erkrankungen des Nervensystems (mit schwerer Muskelschwäche und ähnlichen Krankheitszeichen und Symptomen wie bei multipler Sklerose, Sehnervenentzündung oder Entzündung des Rückenmarks), Tuberkulose, neu auftretende Herzschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Krampfanfälle, Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen), Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann, flechtenartige (lichenoid)

Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/ oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten), Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis; bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit gelegentlich), Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose), Entzündung oder Vernarbung der Lunge (bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit von Entzündungen oder Vernarbungen der Lunge gelegentlich).

- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen): Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen.
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs), übermäßige Aktivierung von weißen Blutkörperchen verbunden mit Entzündung (Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom), Wiederauftreten von Hepatitis B (eine Leberinfektion); Verschlechterung einer Erkrankung, die Dermatomyositis genannt wird (Muskelentzündung und -schwäche, die mit Hautveränderungen einhergehen)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind den oben beschriebenen ähnlich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Fertigspritze nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2° C bis 8° C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nachdem Sie eine Spritze aus dem Kühlschrank genommen haben, **warten Sie ca. 15 bis 30 Minuten, damit die LIFMIOR-Lösung in der Spritze Raumtemperatur erreichen kann.** Erwärmen Sie LIFMIOR nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

LIFMIOR kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie LIFMIOR aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem LIFMIOR vernichtet werden sollte (nicht mehr als 4 Wochen nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Überprüfen Sie die Lösung in der Spritze. Sie muss klar oder leicht schillernd, farblos bis blassgelb oder blassbraun sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für LIFMIOR normal. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt oder trüb ist

oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält. Wenn Sie über das Aussehen der Lösung besorgt sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LIFMIOR enthält

25 mg Injektionslösung in Fertigspritze

Der Wirkstoff in LIFMIOR ist Etanercept. Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung mit 25 mg Etanercept.

50 mg Injektionslösung in Fertigspritze

Der Wirkstoff in LIFMIOR ist Etanercept. Jede Fertigspritze enthält 1,0 ml Lösung mit 50 mg Etanercept.

Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke

Wie LIFMIOR aussieht und Inhalt der Packung

25 mg Injektionslösung in Fertigspritze

LIFMIOR ist als Fertigspritze erhältlich. Sie enthält eine klare, farblose bis blassgelbe oder blassbraune Injektionslösung (Lösung zur Injektion). Jede Packung enthält 4, 8 oder 24 Fertigspritzen und 4, 8 oder 24 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

50 mg Injektionslösung in Fertigspritze

LIFMIOR ist als Fertigspritze erhältlich. Sie enthält eine klare, farblose bis blassgelbe oder blassbraune Injektionslösung (Lösung zur Injektion). Jede Packung enthält 2, 4 oder 12 Fertigspritzen und 2, 4 oder 12 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Vereinigtes Königreich

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 1 390 8777

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

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 22 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion

Dieser Abschnitt ist in folgende Unterabschnitte gegliedert:

Einleitung

Schritt 1: Vorbereitung einer Injektion

Schritt 2: Auswahl einer Injektionsstelle

Schritt 3: Injektion der LIFMIOR-Lösung

Schritt 4: Entsorgung des Verbrauchsmaterials

Einleitung

Die folgenden Hinweise erklären Ihnen die Vorbereitung und Injektion der LIFMIOR-Lösung. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder die medizinische Fachkraft wird Ihnen die Technik erklären, wie Sie sich selber oder dem Kind eine Injektion verabreichen können. Versuchen Sie nicht, eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Zubereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben.

Die LIFMIOR-Lösung darf vor der Anwendung nicht mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

Schritt 1: Vorbereitung einer Injektion

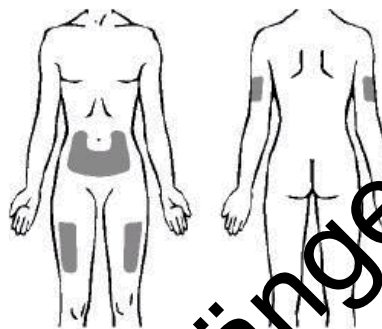
1. Wählen Sie eine saubere, gut ausgeleuchtete und ebene Arbeitsfläche.
2. Nehmen Sie den LIFMIOR-Karton mit den Fertigspritzen aus dem Kühlschrank und legen Sie diesen auf die ebene Arbeitsfläche. Ziehen Sie, beginnend an einer der oberen Ecken, den Papierschutz von der Oberseite und den Seiten der durchsichtigen Kunststoffschale zurück. Entnehmen Sie eine Fertigspritze und einen Alkoholtupfer und legen Sie diese auf die Arbeitsfläche. Schütteln Sie die LIFMIOR-Fertigspritze nicht. Klappen Sie den Papierschutz wieder über die Kunststoffschale zurück und legen Sie den Karton mit den restlichen Fertigspritzen in den Kühlschrank zurück. Bitte lesen Sie Abschnitt 5 mit Hinweisen zur Aufbewahrung von LIFMIOR. Wenn Sie Fragen zur Aufbewahrung haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, der medizinischen Fachkraft oder Ihrem Apotheker, um weitere Hinweise zu erhalten.
3. **Sie sollten die LIFMIOR-Lösung in der Spritze innerhalb von 15 bis 30 Minuten Raumtemperatur erreichen lassen.** Entfernen Sie die Verschlusskappe NICHT während der Aufwärmphase. Wenn Sie warten, bis die Lösung Raumtemperatur erreicht hat, wird die Injektion möglicherweise angenehmer sein. Erwärmen Sie LIFMIOR nicht auf andere Art und Weise (z. B. in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
4. Stellen Sie sich die weiteren Gegenstände zusammen, die Sie zur Injektion benötigen. Dazu gehören der Alkoholtupfer aus dem LIFMIOR-Karton und ein Baumwolltupfer oder Verbandmull.

5. Waschen Sie Ihre Hände mit Seife und warmem Wasser.
6. Überprüfen Sie die Lösung in der Spritze. Sie muss klar oder leicht schillernd, farblos bis blassgelb oder blassbraun sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für LIFMIOR normal. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält. Wenn Sie über das Aussehen der Lösung besorgt sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

Schritt 2: Auswahl einer Injektionsstelle

1. Die folgenden 3 Injektionsstellen werden zur Verabreichung einer LIFMIOR-Fertigspritze empfohlen: 1. die Vorderseite der Oberschenkel, 2. der Bauch, außer einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum und 3. die Außenfläche der Oberarme (siehe Abb. 1). Verabreichen Sie sich die Injektion selber, sollten Sie nicht die Außenfläche der Oberarme als Injektionsstelle nutzen.

Abb. 1



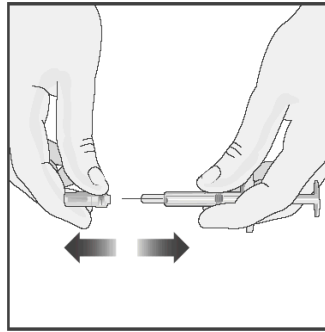
2. Für jede neue Injektion sollte eine andere Injektionsstelle ausgewählt werden. Eine neue Injektion sollte mindestens 3 cm von einer alten Injektionsstelle entfernt verabreicht werden. Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut empfindlich, rot oder hart ist oder einen Bluterguss aufweist. Vermeiden Sie Stellen mit Narben oder Dehnungsstreifen. (Es kann hilfreich sein, die zuvor verwendeten Injektionsstellen in einem Notizbuch festzuhalten.)
3. Wenn Sie oder das Kind an Psoriasis leiden, sollten Sie versuchen, die Injektion nicht direkt an erhabenen, verdickten, geröteten oder schuppigen Hautflecken vorzunehmen („Psoriasis-Läsionen“).

Schritt 3: Injektion der LIFMIOR-Lösung

1. Wischen Sie die Injektionsstelle, an der LIFMIOR injiziert werden soll, in einer Kreisbewegung mit dem Alkoholtupfer ab. Berühren Sie danach diesen Bereich **NICHT** mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.
2. Nehmen Sie die Fertigspritze von der ebenen Arbeitsfläche. Ziehen Sie den Kanülenschutz kräftig gerade von der Spritze ab (siehe Abb. 2). **Achten Sie beim Abziehen darauf, dass Sie die Schutzhülle nicht verbiegen oder drehen, um zu vermeiden, dass die Kanüle beschädigt wird.**

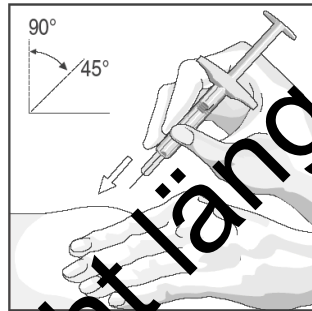
Wenn Sie den Kanülenschutz abnehmen, kann am Ende der Kanüle etwas Flüssigkeit austreten – dies ist normal. Berühren Sie die Kanüle nicht bzw. achten Sie darauf, dass die Kanüle keine andere Oberfläche berührt. Stoßen Sie nicht an den Kolben und berühren Sie ihn nicht. Dies könnte dazu führen, dass Flüssigkeit austritt.

Abb. 2



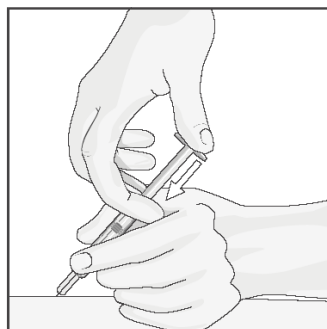
3. Wenn die gereinigte Hautregion getrocknet ist, drücken Sie sie zu einer Hautfalte zusammen und halten Sie sie mit einer Hand fest. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift.
4. Stechen Sie die Kanüle mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem Winkel zwischen 45° und 90° in die Haut (siehe Abb. 3). Mit zunehmender Erfahrung werden Sie den für Sie oder das Kind angenehmsten Winkel finden. Achten Sie sorgfältig darauf, die Kanüle nicht zu langsam oder zu kraftvoll in die Haut zu stechen.

Abb. 3



5. Sobald die Kanüle vollständig in die Haut eingeführt ist, lassen Sie die gehaltene Hautfalte wieder los. Mit der freien Hand halten Sie die Spritze nahe der Spritzenspitze, um sie zu stabilisieren. Dann drücken Sie den Kolben herunter, um die gesamte Lösung **langsam** und gleichmäßig zu injizieren (siehe Abb. 4).

Abb. 4



6. Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Kanüle aus der Haut, wobei Sie darauf achten sollten, dass die Kanüle in dem Winkel bleibt, in dem sie auch eingeführt wurde. Es kann zu einer leichten Blutung an der Injektionsstelle kommen. Sie können einen Tupfer oder Verbandmull für 10 Sekunden auf die Injektionsstelle drücken. Reiben Sie nicht an der Injektionsstelle. Bei Bedarf können Sie an der Injektionsstelle ein Pflaster verwenden.

Schritt 4: Entsorgung des Verbrauchsmaterials

- Die Fertigspritze ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Spritze und Kanüle dürfen **NIE** wiederverwendet werden. Verschließen Sie die Kanüle **NIE** wieder mit der Schutzkappe. Entsorgen Sie Kanüle und Spritze entsprechend der Anweisung Ihres Arztes, der medizinischen Fachkraft oder Ihres Apothekers.

Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit einem Arzt, einer medizinischen Fachkraft oder einem Apotheker, die/der mit der LIFMIOR-Behandlung vertraut ist.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

LIFMIOR 50 mg Injektionslösung im Fertigpen Etanercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage (beide Seiten) sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit LIFMIOR beachten sollten.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder einem von Ihnen betreuten Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie oder das von Ihnen betreute Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind in folgende 7 Abschnitte gegliedert:

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?
3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauch des MYCLIC Fertigpens zur Injektion von LIFMIOR (siehe Rückseite)

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?

LIFMIOR ist ein Arzneimittel, das aus zwei menschlichen Proteinen gewonnen wird. Es blockiert die Aktivität eines anderen Proteins im Körper, welches zu Entzündungen führt. LIFMIOR reduziert die Entzündung, die mit bestimmten Krankheiten einhergeht.

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann LIFMIOR bei mittelschwerer oder schwerer **rheumatoide Arthritis**, **Psoriasis-Arthritis**, schwerer **axialer Spondyloarthritis** einschließlich Morbus Bechterew (**ankylosierende Spondylitis**) und mittelschwerer oder schwerer **Psoriasis** eingesetzt werden – jeweils gewöhnlich dann, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der rheumatoiden Arthritis wird LIFMIOR in der Regel in Kombination mit Methotrexat eingesetzt, obwohl es ebenso allein angewendet werden kann, wenn eine Behandlung mit Methotrexat für Sie nicht geeignet ist. Unabhängig davon, ob es allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wird, kann LIFMIOR das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.

LIFMIOR kann bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit mehrfacher Gelenkbeteiligung die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten verbessern. Bei Patienten mit mehrfachen symmetrischen

schmerzhaften oder geschwollenen Gelenken (z. B. Hände, Handgelenke und Füße) kann LIFMIOR die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen.

LIFMIOR wird ebenfalls zur Behandlung folgender Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen verordnet:

- Bei folgenden Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis, wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend wirksam war oder nicht geeignet ist:
 - Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren
 - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind
- Schwere Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere systemische Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können)

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?

LIFMIOR darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind allergisch gegen Etanercept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an einer Sepsis, genannten schwerwiegenden Blutinfektion erkrankt sind oder bei Ihnen oder dem Kind das Risiko einer Sepsis besteht. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an irgendeiner Infektion leiden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie LIFMIOR anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- **Infektionen/Operationen:** Wenn sich bei Ihnen oder dem Kind eine neue Infektion entwickelt oder ein größerer chirurgischer Eingriff bevorsteht, möchte Ihr Arzt die Behandlung mit LIFMIOR eventuell überwachen.
- **Infektionen/Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind in der Vergangenheit an wiederkehrenden Infektionen litten bzw. wenn Sie oder das Kind an Diabetes oder anderen Krankheiten leiden, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- **Infektionen/Überwachung:** Informieren Sie Ihren Arzt über kürzlich unternommene Reisen außerhalb Europas. Wenn Sie oder das Kind Symptome einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost oder Husten entwickeln, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, Sie oder das Kind weiterhin bezüglich vorhandener Infektionen zu überwachen, nachdem Sie oder das Kind die Anwendung von LIFMIOR beendet haben.

- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit LIFMIOR beginnt. Dies kann die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgenaufnahme des Brustraums und einen Tuberkulintest einschließen. Die Durchführung dieser Tests sollte im Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie oder das Kind jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt zu jemandem gestanden haben, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- **Hepatitis B:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind Hepatitis B haben oder jemals hatten. Ihr Arzt sollte einen Hepatitis-B-Test durchführen, bevor Sie oder das Kind mit einer LIFMIOR-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit LIFMIOR kann es bei Patienten, die schon einmal mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert waren, zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie die Anwendung von LIFMIOR beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die LIFMIOR-Therapie überwachen, wenn sich die Infektion verschlechtert.
- **Bluterkrankungen:** Suchen Sie beim Auftreten eines der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome bei sich oder dem Kind unverzüglich einen Arzt auf: anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Bluterguss, Blutung oder Blässe. Diese Symptome können auf möglicherweise lebensbedrohliche Bluterkrankungen hinweisen, bei denen die Anwendung von LIFMIOR unterbrochen werden muss.
- **Erkrankungen des Nervensystems und des Auges:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an multipler Sklerose, Optikusneuritis (Sehnerventzündung) oder Querschnittsmyelitis (Entzündung des Rückenmarks) leiden. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob eine Behandlung mit LIFMIOR geeignet ist.
- **Herzschwäche (Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des Kindes eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen LIFMIOR mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss.
- **Krebs:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein Lymphom (eine Art von Blutkrebs) oder eine andere Krebsart haben oder jemals hatten, bevor Ihnen LIFMIOR verabreicht wird. Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis, die bereits über einen langen Zeitraum erkrankt sind, haben möglicherweise ein höheres Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, als der Durchschnitt.
Kinder und Erwachsene, die mit LIFMIOR behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln.
Einige Kinder und jugendliche Patienten, die LIFMIOR oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie LIFMIOR wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten.
Einige Patienten, die LIFMIOR erhalten hatten, entwickelten Hautkrebs. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen oder dem Kind Veränderungen der Haut oder Hautwucherungen entwickeln.
- **Windpocken:** Wenn während der Behandlung mit LIFMIOR für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen erforderlich sind.
- **Latex:** Die Kanülenkappe des MYCLIC Pens besteht aus Latex (trockener Naturkautschuk). Wenden Sie sich vor der Anwendung von LIFMIOR an Ihren Arzt, wenn jemand, der mit der Kanülenkappe in Berührung kommen wird, oder jemand, dem LIFMIOR verabreicht werden soll, eine bekannte oder mögliche Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Latex hat.
- **Alkoholmissbrauch:** LIFMIOR sollte nicht zur Behandlung einer durch Alkoholmissbrauch verursachten Hepatitis angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des von Ihnen betreuten Kindes Alkoholmissbrauch bekannt ist.
- **Wegener-Granulomatose:** LIFMIOR wird nicht zur Behandlung der Wegener-Granulomatose, einer seltenen Entzündungskrankheit, empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls diese Krankheit bei Ihnen oder dem von Ihnen betreuten Kind diagnostiziert wurde.

- **Arzneimittel gegen Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Diabetes erkrankt sind bzw. Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes einnehmen. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, ob Sie oder das Kind während der LIFMIOR-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

Kinder und Jugendliche

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit LIFMIOR nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.
- **Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (IBD):** Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) gab es Fälle von IBD. Teilen Sie dem Arzt mit, wenn bei dem Kind Bauchkrämpfe und -schmerzen jedweder Art, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl auftreten.

Im Allgemeinen sollte LIFMIOR bei Kindern mit Polyarthritis oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von LIFMIOR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin) oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn sie nicht vom Arzt verschrieben worden sind. Sie oder das Kind sollten LIFMIOR nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die den Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls bei Ihnen eine Schwangerschaft eingetreten ist, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenn Sie während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Eine Studie hat außerdem ergeben, dass mehr Geburtsfehler auftraten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielt, im Vergleich zu Müttern, die kein LIFMIOR oder andere ähnliche Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhielten, wobei jedoch eine spezielle Art des berichteten Geburtsfehlers nicht festzustellen war. In einer anderen Studie wurde bei Müttern, die während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler festgestellt. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für Ihr Baby überwiegt. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von LIFMIOR während der Schwangerschaft informieren (weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).

Mit LIFMIOR behandelte Frauen dürfen nicht stillen, da LIFMIOR in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von LIFMIOR die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von LIFMIOR zu stark oder zu schwach ist.

Ihnen wurde LIFMIOR in einer Stärke von 50 mg verschrieben. Für die Injektion von 25-mg-Dosen ist LIFMIOR in einer Stärke von 25 mg verfügbar.

Dosierung für erwachsene Patienten (ab 18 Jahren)

Rheumatoide Arthritis Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich Morbus Bechterew

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg und wird als Injektion unter die Haut gegeben. Jedoch kann Ihr Arzt andere Zeitabstände festlegen, in denen LIFMIOR zu injizieren ist.

Plaque-Psoriasis

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Medikament) entscheiden, wie lange Sie LIFMIOR anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte LIFMIOR nach 12 Wochen keine Wirkung auf Ihre Erkrankung haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die geeignete Dosis und Dosierhäufigkeit für das Kind oder den Jugendlichen hängen vom Körpergewicht und der Erkrankung ab. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für das Kind festlegen und eine geeignete Stärke von LIFMIOR verschreiben (10 mg, 25 mg oder 50 mg).

Bei einer Polyarthrit oder einer erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren oder bei einer Entesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 0,4 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) oder einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis).

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren ist die übliche Dosis 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte LIFMIOR nach 12 Wochen keine Wirkung auf die Erkrankung des Kindes haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Der Arzt wird Ihnen detaillierte Anweisungen zur Zubereitung und Abmessung der geeigneten Dosis geben.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

LIFMIOR kann unabhängig von Nahrungsmitteln oder Getränken angewendet werden.

Eine vollständige Anleitung zur LIFMIOR-Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Gebrauch des MYCLIC Fertigpens zur Injektion von LIFMIOR“. Mischen Sie die LIFMIOR-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

Es kann hilfreich sein, sich zur Gedächtnisstütze in ein Tagebuch zu schreiben, an welchem (welchen) Wochentag(en) LIFMIOR angewendet werden sollte.

Wenn Sie eine größere Menge von LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten (entweder weil Sie bei einer Einzelgabe zu viel injiziert haben oder weil Sie es zu häufig angewendet haben), wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn er leer ist.

Wenn Sie die Injektion von LIFMIOR vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese injizieren, sobald Ihnen die auffällt, außer wenn die nächste geplante Dosis für den nächsten Tag vorgesehen ist; in diesem Fall sollten Sie die versäumte Dosis auslassen. Fahren Sie dann mit der Injektion des Arzneimittels am (an den) üblichen Tag(en) fort. Sollten Sie den Fehler erst am Tag der nächsten Injektion bemerken, verwenden Sie keine doppelte Dosis (2 Dosen am selben Tag), um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von LIFMIOR abbrechen

Nach dem Absetzen können Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, injizieren Sie kein LIFMIOR mehr. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme:

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellungen im Gesicht oder Rachen, von Händen oder Füßen
- Nervosität oder Ängstlichkeit, pochendes Empfinden oder plötzliche Hautrötung und/oder Wärmegefühl
- schwerer Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken)

Schwerwiegende allergische Reaktionen treten selten auf. Jedoch kann jedes der oben aufgeführten Symptome ein Hinweis auf eine allergische Reaktion auf LIFMIOR sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, benötigen Sie oder Ihr Kind möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion**, wie hohes Fieber, das mit Husten, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Schwäche oder heißen, roten, schmerzhaften, entzündeten Bereichen an Haut oder Gelenken einhergehen kann
- Anzeichen von **Erkrankungen des Blutes**, wie Blutung, Bluterguss oder Blässe
- Anzeichen von **Erkrankungen des Nervensystems**, wie Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Änderung des Sehvermögens, Augenschmerzen oder Auftreten von Schwäche in einem Arm oder Bein
- Anzeichen von **Herzschwäche** oder sich **verschlechternder Herzschwäche (Herzinsuffizienz)**, wie Erschöpfung oder Kurzatmigkeit unter Belastung, Schwellung im Bereich der Sprunggelenke, Druckgefühl im Halsbereich oder Völlegefühl im Bauch, nächtliche Kurzatmigkeit oder nächtliches Husten, Blaufärbung der Nägel oder im Lippenbereich
- Anzeichen von **Krebs**: Krebs kann jeden Teil des Körpers betreffen, einschließlich Haut und Blut. Mögliche Anzeichen hängen von Art und Ort der Krebserkrankung ab. Diese Anzeichen sind u.a. Gewichtsverlust, Fieber, Schwellung (mit oder ohne Schmerzen), andauernde Husten, Auftreten von Knoten oder Wucherungen auf der Haut.
- Anzeichen von **Autoimmunreaktionen** (hierbei werden Antikörper gebildet, die lokales Körpergewebe schädigen können) wie z. B. Schmerz, Juckreiz, Schwächegefühl, unnormales Atmen, Denken, Fühlen oder Sehen
- Anzeichen eines **Lupus-** oder Lupus-ähnlichen Syndroms, wie z. B. Gewichtsveränderungen, anhaltender Ausschlag, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen oder Müdigkeit
- Anzeichen von **Entzündungen der Blutgefäße** wie z. B. Schmerzen, Fieber, Rötung oder Überwärmung der Haut oder Juckreiz

Diese Nebenwirkungen treten gelegentlich oder selten auf. Sie sind aber schwerwiegend (einige können in seltenen Fällen tödlich verlaufen). Wenn diese Symptome auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Im Folgenden werden die bekannten Nebenwirkungen von LIFMIOR, gruppiert nach abnehmender Häufigkeit, aufgelistet:

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen), Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung). Reaktionen an der Injektionsstelle treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf. Einige Patienten zeigten Reaktionen an vorhergehenden Injektionsstellen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):
Allergische Reaktionen, Fieber, Hautausschlag, Juckreiz, gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern).
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen, Blutinfektion und Infektionen an unterschiedlichen Stellen), Verschlechterung einer Herzschwäche (kongestiven Herzinsuffizienz), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen), verminderte Anzahl der Blutplättchen, Hautkrebs (ausgenommen Melanome), lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem), Nesselsucht (erhabene rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken), Augenentzündung, Psoriasis (neu oder verschlechtert), Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe, erhöhte Leberwerte (bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, sind erhöhte Leberwerte eine häufige Nebenwirkung).
- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen), Lymphom (eine Art von Blutkrebs), Leukämie (Blut

und Knochenmark betreffender Krebs), Melanom (eine Form von Hautkrebs), kombinierte Verminderung der Anzahl der Blutplättchen sowie roter und weißer Blutkörperchen, Erkrankungen des Nervensystems (mit schwerer Muskelschwäche und ähnlichen Krankheitszeichen und Symptomen wie bei multipler Sklerose, Sehnervenentzündung oder Entzündung des Rückenmarks), Tuberkulose, neu auftretende Herzschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Krampfanfälle, Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen), Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann, flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/ oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten), Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis; bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit gelegentlich), Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose), Entzündung oder Vernarbung der Lunge (bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit von Entzündungen oder Vernarbungen der Lunge gelegentlich).

- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen): Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen.
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs), übermäßige Aktivierung von weißen Blutkörperchen verbunden mit Entzündung (Makrophagen-Aktivierungssyndrom), Wiederauftreten von Hepatitis B (eine Leberinfektion); Verschlechterung einer Erkrankung, die Dermatomyositis genannt wird (Muskelentzündung und -schwäche, die mit Hautveränderungen einhergehen)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind den oben beschriebenen ähnlich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem MYCLIC Fertigpen nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2° C bis 8° C). Nicht einfrieren.

Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nachdem Sie einen Fertigpen aus dem Kühlschrank genommen haben, **warten Sie ca.**

15 bis 30 Minuten, damit die LIFMIOR-Lösung im Pen Raumtemperatur erreichen kann.

Erwärmen Sie LIFMIOR nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

LIFMIOR kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie LIFMIOR aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem LIFMIOR vernichtet werden sollte (nicht mehr als 4 Wochen nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Überprüfen Sie die Lösung im Pen, indem Sie durch das durchsichtige Kontrollfenster schauen. Sie muss klar oder leicht schillernd, farblos bis blassgelb oder blassbraun sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für LIFMIOR normal. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält. Wenn Sie über das Aussehen der Lösung besorgt sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LIFMIOR enthält

Der Wirkstoff in LIFMIOR ist Etanercept. Jeder MYCLIC Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke

Wie LIFMIOR aussieht und Inhalt der Packung

LIFMIOR ist als Injektionslösung in einem Fertigpen (MYCLIC) (Lösung zur Injektion) erhältlich. Der MYCLIC Pen enthält eine klare, farblose bis blassgelbe oder blassbraune Injektionslösung. Jede Packung enthält 2, 4 oder 12 Pens und 1, 4 oder 12 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Vereinigtes Königreich

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 133 363 (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 00

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 555 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Gebrauch des MYCLIC Fertigpens zur Injektion von LIFMIOR

Dieser Abschnitt ist in folgende Unterabschnitte gegliedert:

Einleitung

Schritt 1: Vorbereitung einer LIFMIOR-Injektion

Schritt 2: Auswahl einer Injektionsstelle

Schritt 3: Injektion der LIFMIOR-Lösung

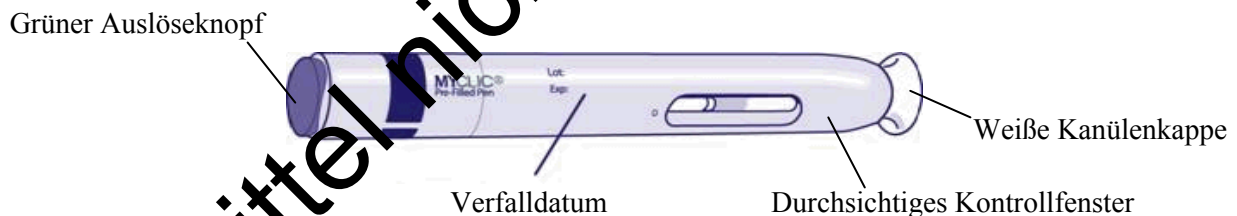
Schritt 4: Entsorgung des benutzten MYCLIC Pens

Einleitung

Die folgenden Hinweise erklären Ihnen die Anwendung des MYCLIC Pens um LIFMIOR zu injizieren. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder die medizinische Fachkraft wird Ihnen erklären, wie Sie LIFMIOR injizieren müssen. Versuchen Sie nicht, eine LIFMIOR-Dosis zu injizieren, bis Sie sicher sind, dass Sie die Anwendung des MYCLIC Pens richtig verstanden haben. Wenn Sie Fragen zur Injektion haben, bitten Sie Ihren Arzt oder die medizinische Fachkraft um Rat.

Abb. 1

Der MYCLIC Fertigpen



Schritt 1: Vorbereitung einer LIFMIOR-Injektion

1. Wählen Sie eine saubere, gut ausgeleuchtete und ebene Arbeitsfläche.
2. Stellen Sie sich die folgenden Gegenstände bereit, die Sie zur Injektion benötigen und legen Sie sie auf die ausgewählte Arbeitsfläche:
 - a. Ein MYCLIC Fertigpen und ein Alkoholtupfer (nehmen Sie diese aus dem Karton mit den Pens, den Sie in Ihrem Kühlschrank aufbewahren). Schütteln Sie den Pen nicht.
 - b. Ein Baumwolltupfer oder Verbandmull
3. **Überprüfen Sie das Verfalldatum (Monat/Jahr) auf dem Pen.** Wenn das Verfalldatum abgelaufen ist, verwenden Sie den Pen nicht und fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.
4. Überprüfen Sie die Lösung im Pen, indem Sie durch das durchsichtige Kontrollfenster schauen. Sie muss klar oder leicht schillernd, farblos bis blassgelb oder blassbraun sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für LIFMIOR normal. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben

beschriebenen Partikel enthält. Wenn Sie über das Aussehen der Lösung besorgt sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

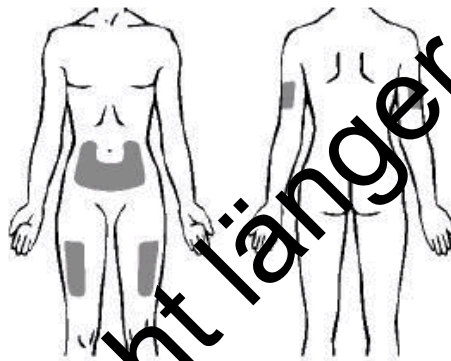
5. **Lassen Sie die weiße Kanülenkappe an ihrem Platz und warten Sie ca. 15 bis 30 Minuten**, damit die LIFMIOR-Lösung im Pen Raumtemperatur erreichen kann. Wenn Sie warten, bis die Lösung Raumtemperatur erreicht hat, wird die Injektion möglicherweise angenehmer sein. Erwärmen Sie LIFMIOR nicht auf andere Art und Weise. **Bewahren Sie den Pen immer für Kinder unzugänglich auf.**

Während Sie darauf warten, dass die Lösung im Pen Raumtemperatur erreicht, lesen Sie sich Schritt 2 (unten) durch und wählen Sie eine Injektionsstelle.

Schritt 2: Auswahl einer Injektionsstelle (siehe Abb. 2)

1. Die empfohlene Injektionsstelle ist die Mitte der Oberschenkel-Vorderseite. Alternativ können Sie auf Wunsch den Bauchbereich nutzen, aber vergewissern Sie sich, dass Sie einen Bereich von mindestens 5 cm um den Bauchnabel herum auslassen. Verabreicht Ihnen jemand anders die Injektion, kann auch die Außenfläche der Oberarme genutzt werden.

Abb. 2



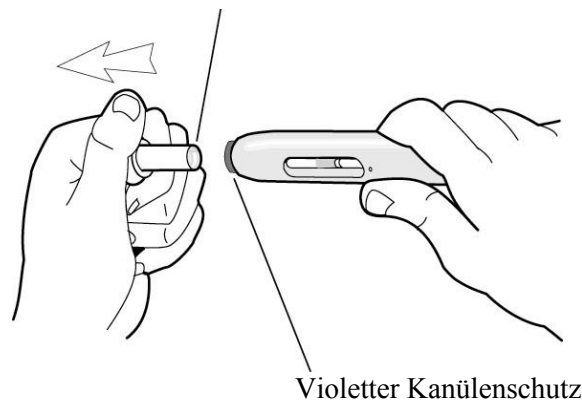
2. Jede Injektion sollte mindestens 5 cm von derjenigen Injektionsstelle entfernt verabreicht werden, wo Sie zuletzt injiziert haben. Injizieren Sie nicht in empfindliche oder harte Haut oder in einen Bluterguss. Vermeiden Sie Narben oder Dehnungsstreifen (Es kann hilfreich sein, sich die vorherigen Injektionsstellen zu notieren).
3. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie versuchen, die Injektion nicht direkt an erhabener, verdickter, geröteter oder schuppiger Haut vorzunehmen.

Schritt 3: Injektion der LIFMIOR-Lösung

1. Nachdem Sie ca. 15 bis 30 Minuten darauf gewartet haben, dass sich die Lösung im Pen auf Raumtemperatur erwärmt hat, waschen Sie Ihre Hände mit Seife und Wasser.
2. Reinigen Sie die Injektionsstelle in einer Kreisbewegung mit dem Alkoholtupfer und lassen Sie sie trocknen. Berühren Sie danach diesen Bereich nicht mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.
3. Nehmen Sie den Pen auf und entfernen Sie die weiße Kanülenkappe, indem Sie sie gerade abziehen (siehe Abb. 3). Um zu verhindern, dass die Kanüle im Innern des Pens beschädigt wird, verbiegen Sie die weiße Kanülenkappe nicht, während Sie sie entfernen und setzen Sie sie nicht wieder auf, wenn sie einmal entfernt wurde. Nachdem Sie die Kanülenkappe entfernt haben, können Sie einen violetten Kanülenschutz sehen, der etwas über das Ende des Pens herausragt. Die Kanüle bleibt im Innern des Pens geschützt, bis der Pen aktiviert wird. Verwenden Sie den Pen nicht, wenn er nach Entfernen der Kanülenkappe heruntergefallen ist.

Abb. 3

Weißer Kanülenkappe



4. Leichtes Zusammendrücken der Haut im Bereich der Injektionsstelle zwischen Daumen und Zeigefinger Ihrer freien Hand kann die Injektion erleichtern und angenehmer machen.
5. Halten Sie den Pen im rechten Winkel (90°) zur Injektionsstelle. **Drücken Sie das offene Ende des Pens kräftig gegen die Haut**, sodass der Kanülenschutz vollständig in das Innere des Pens gedrückt wird. Es ist nun eine leichte Eindellung der Haut zu sehen (siehe Abb. 4). Der Pen kann nur ausgelöst werden, wenn der Kanülenschutz vollständig in das Innere des Pens gedrückt worden ist.

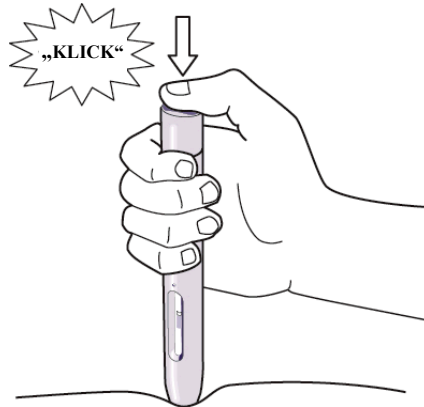
Abb. 4



6. Während Sie den Pen **fest** gegen die Haut drücken, um sicherzustellen, dass der Kanülenschutz vollständig im Innern des Pens heruntergedrückt ist, **drücken Sie mit Ihrem Daumen auf die Mitte des grünen Auslöseknopfs** oben auf dem Pen, um die Injektion zu starten (siehe Abb. 5). Beim Drücken auf die Mitte des Auslöseknopfs hören Sie ein Klickgeräusch. **Halten Sie den Pen weiterhin fest gegen die Haut, bis Sie ein zweites Klickgeräusch hören**, oder noch 10 Sekunden nach dem ersten Klickgeräusch (je nachdem, was sich zuerst ereignet).

Anmerkung: Wenn Sie die Injektion nicht wie beschrieben starten können, drücken Sie den Pen fester gegen Ihre Haut und drücken Sie dann noch einmal den grünen Auslöseknopf.

Abb. 5



7. Wenn Sie das zweite Klickgeräusch hören (oder wenn Sie kein zweites Klickgeräusch hören, nachdem 10 Sekunden vergangen sind), ist Ihre Injektion beendet (siehe Abb. 6). Sie können den Pen jetzt von der Haut heben (siehe Abb. 7). Wenn Sie den Pen anheben, fährt der violette Kanülenschutz automatisch aus, um die Kanüle abzudecken.

Abb. 6

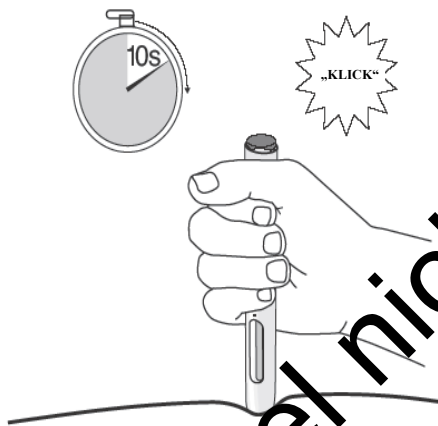
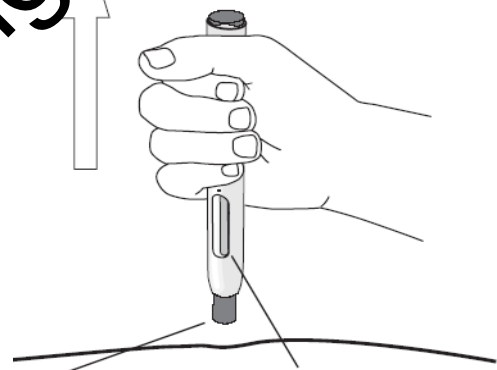


Abb. 7

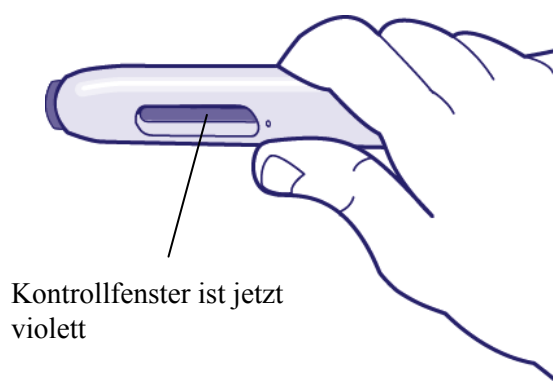


Violetter Kanülenschutz
fährt aus, um die Kanüle
abzudecken

Kontrollfenster ist jetzt
violett

8. Das Kontrollfenster des Pens sollte jetzt vollständig violett sein. Dadurch wird bestätigt, dass die Dosis korrekt injiziert wurde (siehe Abb. 8). Sollte das Fenster nicht vollständig violett sein, bitten Sie die medizinische Fachkraft oder Ihren Apotheker um Rat. Der Pen hat die LIFMIOR-Lösung möglicherweise nicht vollständig injiziert. Versuchen Sie nicht, den Pen noch einmal zu benutzen, und versuchen Sie nicht, einen weiteren Pen ohne das Einverständnis der medizinischen Fachkraft oder Ihres Apothekers anzuwenden.

Abb. 8



9. Wenn Sie an der Injektionsstelle einen Blutstropfen bemerken, sollten Sie den Baumwollwulst oder Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Injektionsstelle drücken. Reiben Sie nicht an der Injektionsstelle.

Schritt 4: Entsorgung des benutzten MYCLIC Pens

- Der Pen sollte nur einmal benutzt werden – er darf nie wiederverwendet werden. Entsorgen Sie den benutzten Pen entsprechend der Anweisung Ihres Arztes, der medizinischen Fachkraft oder Ihres Apothekers. Versuchen Sie nicht, den Pen wieder zu verschließen.

Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit einem Arzt, einer medizinischen Fachkraft oder einem Apotheker, die/der mit der LIFMIOR-Behandlung vertraut ist.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

LIFMIOR 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen Etanercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage (beide Seiten) sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit LIFMIOR beachten sollten.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde einem von Ihnen betreuten Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie das von Ihnen betreute Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind in folgende 7 Abschnitte gegliedert:

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?
3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion (siehe Rückseite)

1. Was ist LIFMIOR und wofür wird es angewendet?

LIFMIOR ist ein Arzneimittel, das aus zwei menschlichen Proteinen gewonnen wird. Es blockiert die Aktivität eines anderen Proteins im Körper, welches zu Entzündungen führt. LIFMIOR reduziert die Entzündung, die mit bestimmten Krankheiten einhergeht.

LIFMIOR wird zur Behandlung folgender Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen verordnet:

Bei folgenden Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis, wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend wirksam war oder nicht geeignet ist:

- Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren
- Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind

- Schwere Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere systemische Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können)

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIFMIOR beachten?

LIFMIOR darf nicht angewendet werden,

- wenn das von Ihnen betreute Kind allergisch gegen Etanercept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist. Wenn bei dem Kind allergische Reaktionen, wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn das Kind an einer Sepsis genannten schwerwiegenden Blutinfektion erkrankt ist oder bei dem Kind das Risiko einer Sepsis besteht. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- wenn das Kind an irgendeiner Infektion leidet. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie LIFMIOR anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei dem Kind allergische Reaktionen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie LIFMIOR nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- **Infektionen/Operationen:** Wenn sich bei dem Kind eine neue Infektion entwickelt oder ein größerer chirurgischer Eingriff bevorsteht, möchte der Arzt die Behandlung des Kindes mit LIFMIOR eventuell überwachen.
- **Infektionen/Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind in der Vergangenheit an wiederkehrenden Infektionen litt oder wenn das Kind an Diabetes oder anderen Krankheiten leidet, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- **Infektionen/Überwachung:** Informieren Sie Ihren Arzt über kürzlich unternommene Reisen außerhalb Europas. Wenn das Kind Symptome einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost oder Husten entwickelt, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, das Kind weiterhin bezüglich vorhandener Infektionen zu überwachen, nachdem es die Anwendung von LIFMIOR beendet hat.
- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit LIFMIOR behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit LIFMIOR beginnt. Dies kann die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgenaufnahme des Brustraums und einen Tuberkulintest einschließen. Die Durchführung dieser Tests sollte im Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob das Kind jemals Tuberkulose hatte oder in engem Kontakt zu jemandem gestanden hat, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- **Hepatitis B:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind Hepatitis B hat oder jemals hatte. Ihr Arzt sollte einen Hepatitis-B-Test durchführen, bevor das Kind mit einer LIFMIOR-Therapie beginnt. Unter einer Therapie mit LIFMIOR kann es bei Patienten, die schon einmal mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert waren, zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie die Anwendung von LIFMIOR beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind an Hepatitis C erkrankt ist. Ihr Arzt möchte eventuell die LIFMIOR-Therapie überwachen, wenn sich die Infektion verschlechtert.

- **Bluterkrankungen:** Suchen Sie beim Auftreten eines der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome bei dem Kind unverzüglich einen Arzt auf: anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Bluterguss, Blutung oder Blässe. Diese Symptome können auf möglicherweise lebensbedrohliche Bluterkrankungen hinweisen, bei denen die Anwendung von LIFMIOR unterbrochen werden muss.
- **Erkrankungen des Nervensystems und des Auges:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind an multipler Sklerose, Optikusneuritis (Sehnervenentzündung) oder Querschnittsmyelitis (Entzündung des Rückenmarks) leidet. Der Arzt wird dann entscheiden, ob eine Behandlung mit LIFMIOR geeignet ist.
- **Herzschwäche (Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in der Krankengeschichte des Kindes eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen LIFMIOR mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss.
- **Krebs:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind ein Lymphom (eine Art von Blutkrebs) oder eine andere Krebsart hat oder jemals hatte, bevor dem Kind LIFMIOR verabreicht wird. Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis, die bereits über einen langen Zeitraum erkrankt sind, haben möglicherweise ein höheres Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, als der Durchschnitt. Kinder und Erwachsene, die mit LIFMIOR behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln. Einige Kinder und jugendliche Patienten, die LIFMIOR oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie LIFMIOR wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten. Einige Patienten, die LIFMIOR erhalten hatten, entwickelten Hautkrebs. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei dem Kind Veränderungen der Haut oder Hautwucherungen entwickeln.
- **Windpocken:** Wenn während der Behandlung mit LIFMIOR für das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen erforderlich sind.
- **Alkoholmissbrauch:** LIFMIOR sollte nicht zur Behandlung einer durch Alkoholmissbrauch verursachten Hepatitis angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in der Krankengeschichte des von Ihnen betreuten Kindes Alkoholmissbrauch bekannt ist.
- **Wegener-Granulomatose:** LIFMIOR wird nicht zur Behandlung der Wegener-Granulomatose, einer seltenen Entzündungskrankheit, empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls diese Krankheit bei dem von Ihnen betreuten Kind diagnostiziert wurde.
- **Arzneimittel gegen Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind an Diabetes erkrankt ist bzw. Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes einnimmt. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, ob das Kind während der LIFMIOR-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigt.

Kinder und Jugendliche

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der LIFMIOR-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit LIFMIOR nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie den Arzt Ihres Kindes um Rat, bevor das Kind eine Impfung erhält.
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (IBD):** Bei mit LIFMIOR behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) gab es Fälle von IBD. Teilen Sie dem Arzt mit, wenn bei dem Kind Bauchkrämpfe und -schmerzen jedweder Art, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl auftreten.

Im Allgemeinen sollte LIFMIOR bei Kindern mit Polyarthritis oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von LIFMIOR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn das Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin) oder beabsichtigt, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn sie nicht vom Arzt des Kindes verschrieben worden sind. Das Kind sollte LIFMIOR nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die den Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

LIFMIOR sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls bei Ihnen eine Schwangerschaft eingetreten ist, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Wenn Sie während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Eine Studie hat außerdem ergeben, dass mehr Geburtsfehler auftraten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielt, im Vergleich zu Müttern, die kein LIFMIOR oder andere ähnliche Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhielten, wobei jedoch eine spezielle Art des berichteten Geburtsfehlers nicht festzustellen war. In einer anderen Studie wurde bei Müttern, die während der Schwangerschaft LIFMIOR erhielten, kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler festgestellt. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für Ihr Baby überwiegt. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von LIFMIOR während der Schwangerschaft informieren (weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).

Mit LIFMIOR behandelte Frauen dürfen nicht stillen, da LIFMIOR in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass die Anwendung von LIFMIOR die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

3. Wie ist LIFMIOR anzuwenden?

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von LIFMIOR zu stark oder zu schwach ist.

Die geeignete Dosis und Dosierhäufigkeit für das Kind oder den Jugendlichen hängen vom Körpergewicht und der Erkrankung ab. Der Arzt wird Ihnen genaue Anweisungen geben, damit Sie die geeignete Dosis zubereiten und abmessen können.

Die 10 mg-Durchstechflasche ist für Kinder gedacht, denen eine Dosis von 10 mg oder weniger verschrieben wurde. Jede Durchstechflasche sollte nur für eine Dosis bei einem Patienten angewendet werden. Wenn noch Lösung in der Durchstechflasche zurückbleibt, sollte diese entsorgt werden.

Bei einer Polyarthrititis oder erweiterten (extended) Oligoarthrititis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 0,4 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) oder einmal wöchentlich 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis).

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren ist die übliche Dosis 0,8 mg LIFMIOR pro kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte LIFMIOR nach 12 Wochen keine Wirkung auf die Erkrankung des Kindes haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Art der Anwendung

LIFMIOR wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

LIFMIOR kann unabhängig von Nahrungsmitteln oder Getränken angewendet werden.

Das Pulver muss vor Anwendung aufgelöst werden. **Eine vollständige Anleitung zur Zubereitung und Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion“.** Mischen Sie die LIFMIOR-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

Es kann hilfreich sein, sich zur Gedächtnisstütze in ein Tagebuch zu schreiben, an welchen Wochentagen LIFMIOR angewendet werden sollte.

Wenn Sie eine größere Menge von LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr LIFMIOR angewendet haben, als Sie sollten (entweder weil Sie bei einer Einzelgabe zu viel injiziert haben oder weil Sie es zu häufig angewendet haben), wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn er leer ist.

Wenn Sie die Anwendung von LIFMIOR vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese injizieren, sobald Ihnen dies auffällt, außer wenn die nächste geplante Dosis für den nächsten Tag vorgesehen ist; in diesem Fall sollten Sie die versäumte Dosis auslassen. Fahren Sie dann mit der Injektion des Arzneimittels an den üblichen Tagen fort. Sollten Sie den Fehler erst am Tag der nächsten Injektion bemerken, geben Sie dem Kind keine doppelte Dosis (2 Dosen am selben Tag), um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von LIFMIOR abbrechen

Nach dem Absetzen können Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei dem Kind auftritt, geben Sie dem Kind kein LIFMIOR mehr. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme:

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellungen in Gesicht oder Rachen, von Händen oder Füßen
- Nervosität oder Ängstlichkeit, pochendes Empfinden oder plötzliche Hautrötung und/oder Wärmegefühl
- schwerer Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken)

Schwerwiegende allergische Reaktionen treten selten auf. Wenn bei dem Kind eines der oben aufgeführten Symptome auftritt, reagiert es möglicherweise allergisch auf LIFMIOR, sodass Sie unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen sollten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei dem Kind bemerken, benötigt Ihr Kind möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion**, wie hohes Fieber, das mit Husten, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Schwäche oder heißen, roten, schmerzhaften, entzündeten Bereichen an Haut oder Gelenken des Kindes einhergehen kann
- Anzeichen von **Erkrankungen des Blutes**, wie Blutung, Bluterguss oder Blässe
- Anzeichen von **Erkrankungen des Nervensystems**, wie Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Änderung des Sehvermögens, Augenschmerzen oder Auftreten von Schwäche in einem Arm oder Bein
- Anzeichen von **Herzschwäche** oder sich **verschlechternder Herzschwäche (Herzinsuffizienz)**, wie Erschöpfung oder Kurzatmigkeit unter Belastung, Schwellung im Bereich der Sprunggelenke, Druckgefühl im Halsbereich oder Völlegefühl im Bauch, nächtliche Kurzatmigkeit oder nächtliches Husten, Blaufärbung der Nägel oder im Lippenbereich
- Anzeichen von **Krebs**: Krebs kann jeden Teil des Körpers betreffen, einschließlich Haut und Blut. Mögliche Anzeichen hängen von Art und Ort der Krebserkrankung ab. Diese Anzeichen sind u.a. Gewichtsverlust, Fieber, Schwellung (mit oder ohne Schmerzen), andauernder Husten, Auftreten von Knoten oder Wucherungen auf der Haut.
- Anzeichen von **Autoimmunreaktionen** (hierbei werden Antikörper gebildet, die normales Körpergewebe schädigen können) wie z. B. Schmerz, Juckreiz, Schwächegefühl, unnormales Atmen, Denken, Fühlen oder Sehen
- Anzeichen eines **Lupus-** oder Lupus-ähnlichen Syndroms, wie z. B. Gewichtsveränderungen, anhaltender Ausschlag, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen oder Müdigkeit
- Anzeichen von **Entzündungen der Blutgefäße** wie z. B. Schmerzen, Fieber, Rötung oder Überwärmung der Haut oder Juckreiz

Diese Nebenwirkungen treten gelegentlich oder selten auf. Sie sind aber schwerwiegend (einige können in seltenen Fällen tödlich verlaufen). Wenn diese Symptome auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder bringen Sie das Kind in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme. Im Folgenden werden die bekannten Nebenwirkungen von LIFMIOR, gruppiert nach abnehmender Häufigkeit, aufgelistet:

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen), Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung). Reaktionen an der Injektionsstelle treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf. Einige Patienten zeigten Reaktionen an vorhergehenden Injektionsstellen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):
Allergische Reaktionen, Fieber, Hautausschlag, Juckreiz, gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern).
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen, Blutinfektion und Infektionen an unterschiedlichen Stellen), Verschlechterung einer Herzschwäche (kongestiven Herzinsuffizienz), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen), verminderte Anzahl der Blutplättchen, Hautkrebs (ausgenommen Melanome), lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem), Nesselsucht (erhabene rote oder

blasse, häufig juckende Hautflecken), Augenentzündung, Psoriasis (neu oder verschlechtert), Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe, erhöhte Leberwerte (bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, sind erhöhte Leberwerte eine häufige Nebenwirkung).

- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen), Lymphom (eine Art von Blutkrebs), Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs), Melanom (eine Form von Hautkrebs), kombinierte Verminderung der Anzahl der Blutplättchen sowie roter und weißer Blutkörperchen, Erkrankungen des Nervensystems (mit schwerer Muskelschwäche und ähnlichen Krankheitszeichen und Symptomen wie bei multipler Sklerose, Sehnervenentzündung oder Entzündung des Rückenmarks), Tuberkulose, neu auftretende Herzschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Krampfanfälle, Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen), Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann, flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/ oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten), Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis; bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit gelegentlich), Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose), Entzündung oder Vernarbung der Lunge (bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit von Entzündungen oder Vernarbungen der Lunge gelegentlich).
- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen):
Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen.
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs), übermäßige Aktivierung von weißen Blutkörperchen verbunden mit Entzündung (Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom), Wiederauftreten von Hepatitis B (eine Leberinfektion); Verschlechterung einer Erkrankung, die Dermatomyositis genannt wird (Muskelentzündung und -schwäche, die mit Hautveränderungen einhergehen)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind den oben beschriebenen ähnlich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LIFMIOR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2° C bis 8° C). Nicht einfrieren.

Vor Zubereitung der LIFMIOR-Lösung kann LIFMIOR für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. LIFMIOR muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie LIFMIOR aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem LIFMIOR vernichtet werden sollte (nicht mehr als 4 Wochen nach der Entnahme aus dem Kühlschrank). Dieses neue Verfalldatum darf nicht nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum liegen.

Nach Zubereitung der LIFMIOR-Lösung wird die sofortige Verwendung empfohlen. Jedoch kann die Lösung bis zu 6 Stunden verwendet werden wenn sie bei Temperaturen bis zu 25°C aufbewahrt wird.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar ist oder Partikel enthält. Die Lösung muss klar, farblos bis blassgelb oder blassbraun, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LIFMIOR enthält

Der Wirkstoff in LIFMIOR ist Etanercept. Jede Durchstechflasche LIFMIOR 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen enthält 10 mg Etanercept. Die gebrauchsfertige Lösung enthält 10 mg Etanercept pro ml.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Pulver: Mannitol (E 421), Sucrose und Trometamol

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie LIFMIOR aussieht und Inhalt der Packung

LIFMIOR 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird als weißes Pulver mit einem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert. Jede Packung enthält 4 Durchstechflaschen, 4 Fertigspritzen mit Wasser für Injektionszwecke, 4 Kanülen, 4 Adapter für die Durchstechflaschen und 8 Alkoholtupfer.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Vereinigtes Königreich

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 47

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

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)1 321 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung einer LIFMIOR-Injektion

Dieser Abschnitt ist in folgende Unterabschnitte gegliedert:

- a) **Einleitung**
- b) **Vorbereitung einer Injektion**
- c) **Zubereitung der LIFMIOR-Dosis für die Injektion**
- d) **Hinzufügen des Lösungsmittels**
- e) **Entnahme der LIFMIOR-Lösung aus der Durchstechflasche**
- f) **Aufsetzen der Kanüle auf die Spritze**
- g) **Auswahl einer Injektionsstelle**
- h) **Vorbereitung der Injektionsstelle und Injektion der LIFMIOR-Lösung**
- i) **Entsorgung des Verbrauchsmaterials**

a) Einleitung

Die folgenden Hinweise erklären Ihnen die Zubereitung und Injektion der LIFMIOR-Lösung. Bitte lesen Sie die Hinweise sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Der Arzt des Kindes oder die medizinische Fachkraft wird Ihnen die Technik erklären, wie eine Injektion zu verabreichen ist, sowie die dem Kind zu verabreichende Menge festlegen. Versuchen Sie nicht, eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben.

Diese Injektion darf nicht mit einem anderen Arzneimittel in derselben Spritze oder Durchstechflasche gemischt werden. Siehe Abschnitt 5 mit Hinweisen zur Aufbewahrung von LIFMIOR.

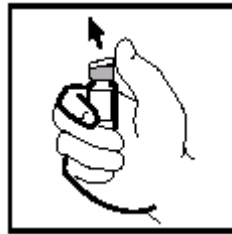
b) Vorbereitung einer Injektion

- Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände.
- Wählen Sie eine saubere, gut ausgeleuchtete und ebene Arbeitsfläche.
Das Präparatetablett sollte die nachfolgend aufgeführten Gegenstände enthalten (falls nicht, dann verwenden Sie dieses Präparatetablett nicht und wenden Sie sich an Ihren Apotheker). Verwenden Sie nur die aufgeführten Gegenstände. Verwenden Sie **KEINE** andere Spritze.
 - 1 LIFMIOR-Durchstechflasche
 - 1 Fertigspritze, die ein klares, farbloses Lösungsmittel enthält (Wasser für Injektionszwecke)
 - 1 Kanüle
 - 1 Adapter für die Durchstechflasche
 - 2 Alkoholtupfer
- Überprüfen Sie die auf den Etiketten der Durchstechflasche und der Spritze angegebenen Verfalldaten. Sie dürfen nach Ablauf des angegebenen Verfalldatums (Monat und Jahr) nicht verwendet werden.

c) **Zubereitung der LIFMIOR-Dosis für die Injektion**

- Nehmen Sie die Gegenstände aus dem Präparatetablett.
- Entfernen Sie die Kunststoff-Verschlusskappe von der LIFMIOR-Durchstechflasche (siehe Abb. 1). Entfernen Sie **NICHT** den grauen Stopfen oder den Aluminiumring, der sich rund um den oberen Teil der Durchstechflasche befindet.

Abb. 1



- Verwenden Sie einen neuen Alkoholtupfer, um den grauen Stopfen der LIFMIOR-Durchstechflasche zu reinigen. Berühren Sie nach dem Abwischen den Stopfen nicht mehr mit Ihren Händen bzw. achten Sie darauf, dass der Stopfen keine andere Oberfläche berührt.
- Stellen Sie die Durchstechflasche aufrecht auf eine saubere, ebene Arbeitsfläche.
- Entfernen Sie den Papierschutz von dem Adapter-Set für die Durchstechflasche.
- Setzen Sie den Adapter mit der Plastikverpackung oben auf die LIFMIOR-Durchstechflasche, sodass der Adapter-Dorn innerhalb des markierten Kreises oben auf dem Stopfen der Durchstechflasche zentriert ist (siehe Abb. 2).
- Halten Sie die Durchstechflasche mit einer Hand fest auf der ebenen Arbeitsfläche. Drücken Sie mit der anderen Hand **FEST UND GERADE NACH UNTEN** auf das Adapter-Set, bis Sie merken, dass der Dorn des Adapters durch den Gummistopfen der Durchstechflasche dringt und die **ADAPTER-FASSUNG HÖRBAR UND FUHLBAR EINRASTET** (siehe Abb. 3). Drücken Sie den Adapter **NICHT** schräg nach unten (siehe Abb. 4). Es ist wichtig, dass der Adapter-Dorn den Stopfen der Durchstechflasche vollständig durchdringt.

Abb. 2

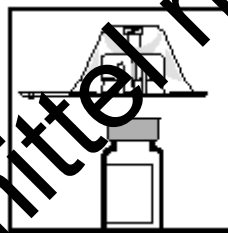
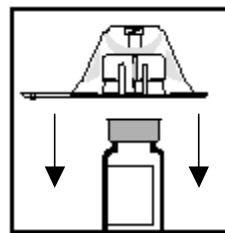
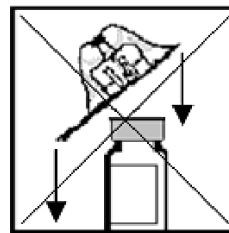


Abb. 3



RICHTIG

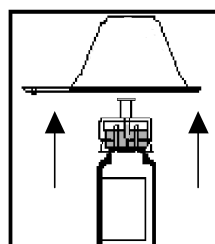
Abb. 4



FALSCH

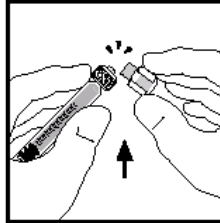
- Während Sie die Durchstechflasche in der einen Hand halten, entfernen Sie die Plastikverpackung vom Adapter für die Durchstechflasche (siehe Abb. 5).

Abb. 5



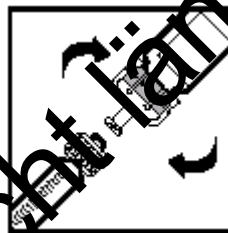
- Entfernen Sie die Schutzabdeckung von der Spitze der Spritze, indem Sie die weiße Verschlusskappe entlang der Sollbruchstelle abbrechen. Hierzu halten Sie den unteren Teil der weißen Verschlusskappe fest und biegen das Ende der weißen Verschlusskappe mit der anderen Hand hin und her, bis dieses abbricht (siehe Abb. 6). **Entfernen Sie NICHT den auf der Spritze verbliebenen Teil der weißen Verschlusskappe.**

Abb. 6



- Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn die Sollbruchstelle zwischen der Spitze und dem unteren Teil der Verschlusskappe bereits gebrochen ist. Beginnen Sie dann mit einem anderen Präparatetablett.
- Halten Sie den Glaskörper der Spritze (nicht den verbliebenen Teil der weißen Verschlusskappe) in der einen Hand und den Adapter für die Durchstechflasche (nicht die Durchstechflasche selbst) in der anderen Hand. Verbinden Sie die Spritze mit dem Adapter für die Durchstechflasche, indem Sie die Adapterspitze in die Öffnung einführen und sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie vollständig fest sitzt (siehe Abb. 7).

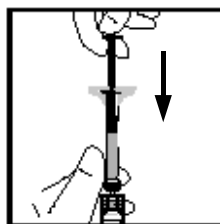
Abb. 7



d) Hinzufügen des Lösungsmittels

- Während Sie die Durchstechflasche aufrecht auf der ebenen Arbeitsfläche halten, drücken Sie den Kolben **SEHR LANGSAM** so lange herunter, bis sich das gesamte Lösungsmittel in der Durchstechflasche befindet. Hierdurch wird die Bildung von Schaum (Blasenbildung) unterdrückt (siehe Abb. 8).
- Sobald sich das Lösungsmittel in der LIFMIOR-Durchstechflasche befindet, kann sich der Kolben selbstständig nach oben bewegen. Dies erfolgt durch den Luftdruck und sollte Sie nicht beeinträchtigen.

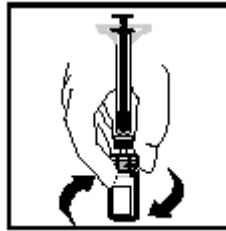
Abb. 8



- Während sich die Kanüle noch in der Durchstechflasche befindet, bewegen Sie die Durchstechflasche einige Male vorsichtig in kreisenden Bewegungen, um das Pulver zu lösen (siehe Abb. 9). Schütteln Sie die Durchstechflasche **NICHT**. Warten Sie, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat (in der Regel weniger als 10 Minuten). Die Lösung muss klar und farblos

bis blassgelb oder blassbraun, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein. Ein wenig weißer Schaum kann in der Durchstechflasche verbleiben – das ist normal. Verwenden Sie die LIFMIOR-Dosis **NICHT**, wenn sich das Pulver nicht innerhalb von 10 Minuten vollständig gelöst hat. Verwenden Sie dann ein neues Präparatetablett.

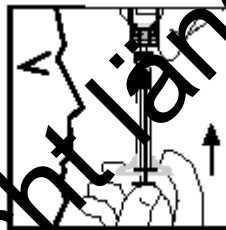
Abb. 9



e) **Entnahme der LIFMIOR-Lösung aus der Durchstechflasche**

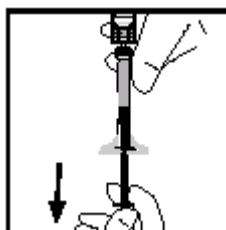
- Der Arzt oder die medizinische Fachkraft sollten Sie darüber informiert haben, wie viel Lösung Sie der Durchstechflasche entnehmen müssen. Falls der Arzt Ihnen nicht die genaue Menge mitgeteilt hat, setzen Sie sich bitte mit ihm in Verbindung.
- Während sich die Kanüle noch in der Durchstechflasche und dem Adapter befindet, halten Sie die Durchstechflasche in Augenhöhe auf dem Kopf. Drücken Sie den Kolben vollständig in die Spritze (siehe Abb. 10).

Abb. 10



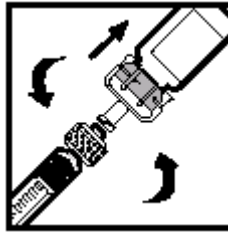
- Ziehen Sie danach langsam den Kolben zurück, um die Flüssigkeit in die Spritze aufzuziehen (siehe Abb. 11). Ziehen Sie nur den vom Arzt Ihres Kindes empfohlenen Anteil der Lösung auf. Nachdem Sie LIFMIOR aus der Durchstechflasche entnommen haben, können sich Luftblasen in der Spritze befinden. Dies ist kein Grund zur Sorge, denn diese Luftblasen werden Sie in einem späteren Schritt entfernen.

Abb. 11



- Halten Sie die Durchstechflasche auf dem Kopf und schrauben Sie die Spritze vom Adapter für die Durchstechflasche ab, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen (siehe Abb. 12).

Abb. 12

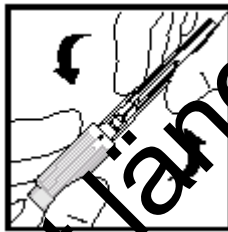


- Legen Sie die gefüllte Spritze auf die saubere, ebene Arbeitsfläche. Achten Sie darauf, dass die Spitze nichts berührt. Achten Sie darauf, nicht den Kolben herunter zu drücken.

f) Aufsetzen der Kanüle auf die Spritze

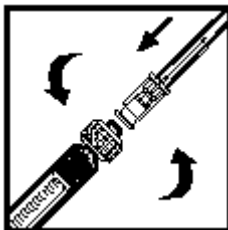
- Die Kanüle befindet sich zur sterilen Aufbewahrung in einer Kunststoffhülle.
- Zum Öffnen der Kunststoffhülle müssen Sie das kurze, breite Ende in einer Hand halten. Umfassen Sie mit Ihrer anderen Hand das längere Stück der Hülle.
- Um den Verschluss abbrechen, müssen Sie das längere Ende so lange hin- und herbewegen, bis es abbricht (siehe Abb. 13).

Abb. 13



- Wenn Sie den Verschluss abgebrochen haben, entfernen Sie das kurze, breite Ende der Kunststoffhülle.
- Die Kanüle bleibt im längeren Abschnitt der Packung.
- Während Sie die Kanüle und die Hülle in der einen Hand halten, nehmen Sie mit der anderen Hand die Spritze und führen deren Spitze in die Kanülenöffnung ein.
- Verbinden Sie die Spritze mit der Kanüle, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie festsitzt (siehe Abb. 14).

Abb. 14



- Ziehen Sie den Kanülenschutz kräftig gerade von der Spritze ab. Achten Sie dabei darauf, dass Sie die Kanüle nicht berühren und dass die Kanüle keine anderen Oberflächen berührt (siehe Abb. 15). Achten Sie beim Abziehen darauf, dass Sie die Schutzhülle nicht verbiegen oder drehen, um zu vermeiden, dass die Kanüle beschädigt wird.

Abb. 15



- Halten Sie die Spritze aufrecht und drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu entfernen (siehe Abb. 16).

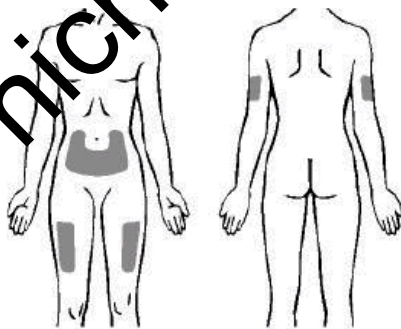
Abb. 16



g) **Auswahl einer Injektionsstelle**

- Die folgenden drei Injektionsstellen werden zur Verabreichung von LIFMIOR empfohlen:
1. die Vorderseite der Oberschenkel, 2. der Bauch, außer einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum und 3. die Außenfläche des Oberarmes (siehe Abb. 17). Verabreichen Sie sich die Injektion selber, sollten Sie nicht die Außenfläche der Oberarme als Injektionsstelle nutzen.

Abb. 17



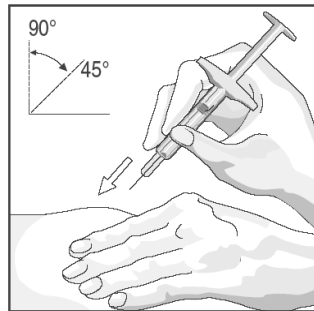
- Für jede neue Injektion sollte eine andere Injektionsstelle ausgewählt werden. Eine neue Injektion sollte mindestens 3 cm von einer alten Injektionsstelle entfernt verabreicht werden. Injizieren Sie **NICHT** an Stellen, an denen die Haut empfindlich, rot oder hart ist oder einen Bluterguss aufweist. Vermeiden Sie Stellen mit Narben oder Dehnungstreifen. (Es kann hilfreich sein, die zuvor verwendeten Injektionsstellen in einem Notizbuch festzuhalten.)
- Wenn das Kind an Psoriasis leidet, sollten Sie versuchen, die Injektion nicht direkt an erhabenen, verdickten, geröteten oder schuppigen Hautflecken vorzunehmen („Psoriasis-Läsionen“).

h) **Vorbereitung der Injektionsstelle und Injektion der LIFMIOR-Lösung**

- Wischen Sie die Injektionsstelle, an der LIFMIOR injiziert werden soll, in einer Kreisbewegung mit einem neuen Alkoholtupfer ab. Berühren Sie danach diesen Bereich **NICHT** mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.

- Wenn die gereinigte Hautregion getrocknet ist, drücken Sie sie zu einer Hautfalte zusammen und halten Sie sie mit einer Hand fest. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift.
- Stechen Sie die Kanüle mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem Winkel zwischen 45° und 90° in die Haut (siehe Abb. 18). Mit zunehmender Erfahrung werden Sie den für das Kind angenehmsten Winkel finden. Achten Sie sorgfältig darauf, die Kanüle nicht zu langsam oder zu kraftvoll in die Haut zu stechen.

Abb. 18



- Sobald die Kanüle vollständig in die Haut eingeführt ist, lassen Sie die gehaltene Hautfalte wieder los. Mit der freien Hand halten Sie die Spritze nahe der Spritzenspitze, um sie zu stabilisieren. Dann drücken Sie den Kolben herunter, um die gesamte Lösung **langsam** und gleichmäßig zu injizieren (siehe Abb. 19).

Abb. 19



- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Kanüle aus der Haut, wobei Sie darauf achten sollten, dass die Kanüle in dem Winkel bleibt, in dem sie auch eingeführt wurde.
- Drücken Sie einen Tupfer für 10 Sekunden auf die Injektionsstelle. Es kann zu einer leichten Blutung kommen. Reiben Sie **NICHT** an der Injektionsstelle. Bei Bedarf kann ein Pflaster verwendet werden.

Entsorgung des Verbrauchsmaterials

Spritze und Kanülen dürfen **NIE** wiederverwendet werden. Entsorgen Sie Kanülen und Spritze entsprechend der Anweisung Ihres Arztes, der medizinischen Fachkraft oder Ihres Apothekers.

Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit einem Arzt, einer medizinischen Fachkraft oder einem Apotheker, die/der mit der LIFMIOR-Behandlung vertraut ist.