

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LIFMIOR 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor ljudskog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO). Etanercept je dimer kimeričkog proteina koji se dobiva genetičkim inženjerstvom – fuzijom ekstrakulane domene receptora-2 ljudskog čimbenika nekroze tumora za ligande (TNFR2/p75) s Fc domnom ljudskog IgG1. Ta Fc komponenta sadrži spojno mjesto, regije CH₂ i CH₃, ali ne i regiju CH₁ IgG1. Etanercept se sastoji od 934 aminokiseline i ima prividnu molekularnu masu od otprilike 150 kilodaltona. Specifična aktivnost etanercepta iznosi 1,7x10⁶ jedinica/mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijeli. Otapalo je bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

LIFMIOR je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

LIFMIOR se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastala neadekvatna reakcija na liječenje metotreksatom neodgovarajući.

LIFMIOR je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se da LIFMIOR, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece od navršene 2. godine i adolescenata u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršanih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršanih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

LIFMIOR nije ispitan u djece mlađe od 2 godine.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neadekvatnog odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da LIFMIOR dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena u bolesnika s poliarтикуlarnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), u kojih postoji neadekvatan odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana (u nekim bolesnicima ne podnose (vidjeti dio 5.1)).

Plak psorijaza dječje dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine u kojih bolest nije adekvatno kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje LIFMIORom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe LIFMIORom treba dati Karticu s upozorenjima za bolesnika.

LIFMIOR je dostupan u jačinama od 10, 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza LIFMIORa je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg LIFMIORa primijenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Preporučena doza je 25 mg LIFMIORa primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg LIFMIORa primijenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u

ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza LIFMIORa je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje LIFMIORom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji nisu pokazali odgovor na terapiju nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje LIFMIORom, moraju se slijediti gore navedene smjernice za duljinu liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjeno dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjeno jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine ispod 25 kg prikladnije su bočice LIFMIORa jačine 10 mg.

Nisu provedena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece u dobi od 2 do 3 godine sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje LIFMIORom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

LIFMIOR se primjenjuje supkutanom injekcijom. Prije primjene LIFMIOR prašak za otopinu mora se rekonstituirati u 1 ml otapala (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za pripremu i primjenu rekonstituirane bočice LIFMIORa navedene su u uputi o lijeku, u dijelu 7, "Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa".

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepsa.

Liječenje LIFMIORom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se unaprijedila sljedivost biološkog lijeka, potrebno je zabilježiti (ili navesti) zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka u bolesnikov zdravstveni karton.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja LIFMIORom, vodeći računa o tome da srednja vrijednost poluvremena eliminacije istog recepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri primjeni LIFMIORa primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepsa, tuberkuloza i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističkih infekcija (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razvijaju nove infekcije za vrijeme liječenja LIFMIORom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena LIFMIORa mora se obustaviti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju LIFMIORom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem kojih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana štetna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih LIFMIORom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije LIFMIORom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunoterapijsku terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu s upozorenjima za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebice u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju LIFMIORom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene LIFMIORa, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije LIFMIORom. Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja LIFMIORom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući LIFMIOR. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije LIFMIORom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja LIFMIORA bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju LIFMIORom treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali LIFMIOR. LIFMIOR se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje LIFMIORA i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom LIFMIORom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena LIFMIORA i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORA rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom LIFMIORA. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; zabilježene su i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, moraju se odmah obustaviti terapija LIFMIORom i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši LIFMIOR, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zloćudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih LIFMIORom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ili smanjenju ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome atipičnog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje LIFMIORom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORA u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zloćudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi raznih zloćudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebo bio je kraći nego u

bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, visokoaktivnom, upalnom bolešću, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zloćudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Potreban je oprez kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zloćudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući LIFMIOR (početak liječenja ≤ 18 godina starosti) prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zloćudnih bolesti, uključujući rijetke zloćudne bolesti tipično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima-TNF-a, uključujući LIFMIOR. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih LIFMIORom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja LIFMIORa primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali LIFMIOR u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s LIFMIORom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju LIFMIOR. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo pentavalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali LIFMIOR mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali LIFMIOR. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje LIFMIORom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih LIFMIORom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju LIFMIORom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba obavijestiti da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja LIFMIORom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletnu krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje LIFMIORa mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih LIFMIORom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja LIFMIORa u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a

u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja LIFMIORa u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije LIFMIORa i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil LIFMIORa davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s LIFMIORom, odnosno samo s metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene LIFMIORa u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena LIFMIORa u kombinaciji s drugom sistemskom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja LIFMIORa bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali LIFMIOR nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, a nisu ustanovljeni niti jedan od ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika s prethodno postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene LIFMIORa u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih LIFMIORom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih LIFMIORom ili placebo zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa LIFMIOR nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih LIFMIORom nakon 6 mjeseci bila je znatno viša. Dakle, LIFMIOR se ne smije primjenjivati u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju LIFMIOR u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebo kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno LIFMIORom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosamid ili metotreksat te glukokortikoide) s međimjesečnim trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je LIFMIOR učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zloćudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni LIFMIORom u odnosu na kontrolnu skupinu. LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja LIFMIORa bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidijabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih

infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali LIFMIOR, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje LIFMIORom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Upalne bolesti crijeva i uveitis u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Bilo je prijava pojave upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s JIA liječenih LIFMIORom (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni LIFMIORom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo LIFMIORom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da su bolesnici liječeni LIFMIORom i anakinrom imali povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropeniju u odnosu na bolesnike liječene samo LIFMIORom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija LIFMIORa i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORa rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojem je dodan LIFMIOR, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajno sniženje srednje vrijednosti broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo LIFMIORom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene LIFMIORa i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene LIFMIORa s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ili metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja LIFMIORom, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novooočene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo

trudnoće koje su bile izložene etanerceptu (n=370) tijekom prvog tromjesečja s trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a (n=164), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95%-tni IP: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće (n=425) i žena izloženih nebiološkim lijekovima (n=3 497), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene LIFMIORom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze LIFMIORa obično se ne preporučuje.

Dojenje

Nakon supkutane primjene etanercept se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mladunčadi. Budući da se imunoglobulini, zajedno s mnogim lijekovima, mogu izlučivati u majčino mlijeko u ljudi, mora se donijeti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje LIFMIOR, vodeći računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), alergijske reakcije, razvoj autoprotilutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene LIFMIORa također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je LIFMIOR, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih LIFMIORom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepe. Za vrijeme primjene LIFMIORa također su prijavljeni slučajevi raznih zloćudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene LIFMIORa rijetko su zabilježeni slučajevi središnje demijelinizacije, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljene su također i slučajevi lupusa, stanja sličnih lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitaru infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Granulocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti dio 4.4), poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autprotutijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava				Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsna i sredoprsta				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući pustulozne oblike), ekcem, ekzema nastalu ili pogoršanje postojećeg i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematosus, subakutni kutani lupus eritematosus, sindrom nalik lupusu		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zloćudnih bolesti različitih vrsta zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zloćudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koje su uključivale 240 LIFMIORom liječenih bolesnika sa psorijatičkim artritisom. Šest zloćudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnik s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih LIFMIORom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zloćudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma je zabilježeno u 7416 bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zloćudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja LIFMIORa u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali LIFMIOR uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavile tijekom prvog mjeseca. Srednja vrijednost trajanja bila je od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali LIFMIOR i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije najčešće bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih LIFMIORom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, onesposobljavajućih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspekti), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo LIFMIORom, samo metotreksatom ili LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija LIFMIORa s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih LIFMIORom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih LIFMIORom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima kod psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene LIFMIORa. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja LIFMIORom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje LIFMIORom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s LIFMIORom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije listeriju i legionelu) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanika koji su dobivali LIFMIOR. Stopa prilagođena izloženosti iznosila je 0,06 događaja u 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina prijava sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s pneumocističnom pneumonijom, nespecifičnim sistemske gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima LIFMIORom (11%), nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNK bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih LIFMIORom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja LIFMIORom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, u kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno LIFMIOR i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo LIFMIORom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$). Tijekom neutropenije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritiskom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritiskom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se dijelovima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritiskom u dobi od 2 do 18 godina općenito su bile blage do umjerene, teške se su odgovarale onima koje se obično mogu vidjeti u ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa, bez oporavak bez posljedica (također vidjeti dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i postoperativne infekcije rana.

U jednom ispitivanju na pedijatrijskim bolesnicima s juvenilnim idiopatskim artritiskom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja LIFMIORa u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje). Učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritiskom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima LIFMIORa u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritiskom i uglavnom blagi. Nekoliko štetnih događaja zabilježeno je češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritiskom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritiskom koji su primali LIFMIOR tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritiskom koji su liječeni LIFMIORom, uključujući i vrlo mali broj slučajeva ponovnog javljanja nuspojave nakon ponovne primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primijećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m² primijenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m² primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg LIFMIORa supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za LIFMIOR nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika sa psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući i T stanice, vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije zahvaćena bolešću. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice, stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su proupalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeričara pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF nego li monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produžuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije, glava u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posređuju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime deaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih sa psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, jednog ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja s juvenilnim idiopatskim artritisom i jedno ispitivanje na pedijatrijskim bolesnicima sa plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost LIFMIORa ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Supkutano su primijenjene doze

LIFMIORa od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa, mjerenog prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih LIFMIORom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: LIFMIOR 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ LIFMIOR u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

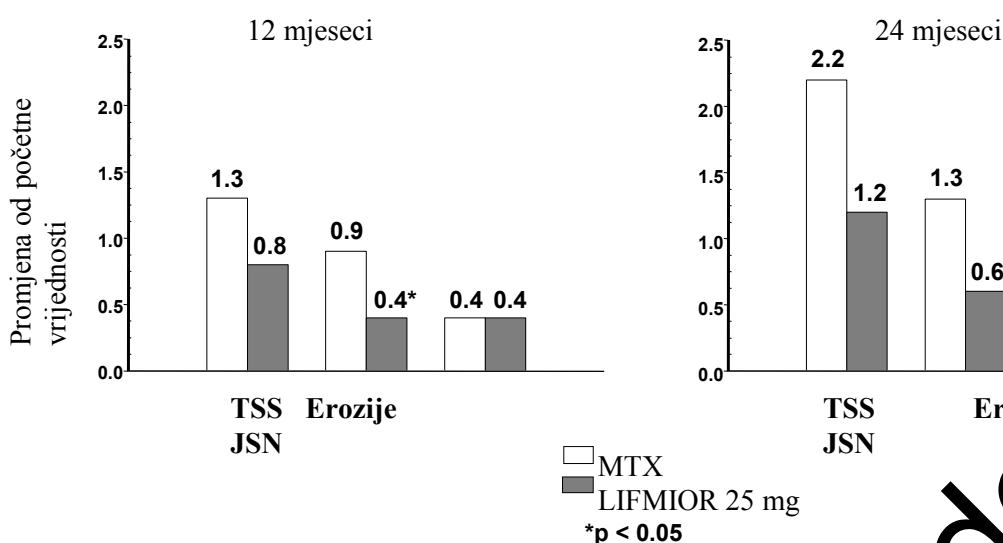
Oko 15% bolesnika koji su primali LIFMIOR postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali LIFMIOR klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupine koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. LIFMIOR se pokazao znatno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost, svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih LIFMIORom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja LIFMIORom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja LIFMIORom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali LIFMIOR bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali LIFMIOR bez prekida.

Djelotvornost LIFMIORa uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na sljedećem primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (<5 godina trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg LIFMIORa, supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja LIFMIORa u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onom zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti sa srednjom vrijednosti ocjene na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom LIFMIORa od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ukupne ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozija i ocjena suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg LIFMIORa imala je znatno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseci, LIFMIOR u dozi od 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike ocjena TSS i JSN između metotreksata i LIFMIORa 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba LIFMIORa s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje uspoređuje kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA liječenih samo LIFMIORom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom LIFMIORa i metotreksata primijenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom LIFMIORa i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestnici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s LIFMIORom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Rezultati kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba LIFMIORa prema metotreksatu i prema LIFMIORu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji su bili u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^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			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi u 52. tjednu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Na početku	1,7	1,7	1,8
52. tjedan	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

^a Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

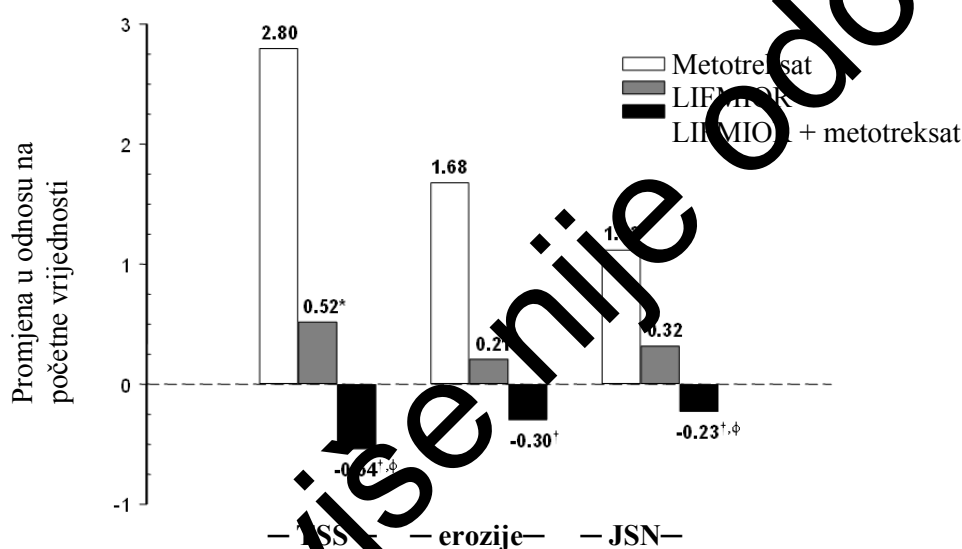
^b Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.

^c Remisija je definirana kao DAS <1,6.

p-vrijednosti za usporedbu parova: † = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na metotreksat te ϕ = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na LIFMIOR.

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s LIFMIORom nego u skupini s metotrekstatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba LIFMIORa s metotrekstatom i LIFMIORa u kombinaciji s metotrekstatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = p<0,05 za usporedbu LIFMIORa s metotrekstatom, † = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotrexat u odnosu na metotrexat i ϕ = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotrexat u odnosu na LIFMIOR.

Također je primijećena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotrekstatom u usporedbi s LIFMIORom kao monoterapijom i metotrekstatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za LIFMIOR kao monoterapiju u usporedbi s metotrekstatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije LIFMIORa s metotrekstatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo LIFMIOR ili koja je uzimala samo metotrexat (62%, 50% odnosno 36%, p<0,05). Također je značajna razlika između LIFMIORa u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji (p<0,05). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg LIFMIORa (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg LIFMIORa jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti za dva režima liječenja LIFMIORom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (neinferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici sa psorijatičnim artritisom

Djelotvornost LIFMIORa ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobova i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također imali plak psorijaze s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAID (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat stabilni ≥ 2 mjeseca mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza LIFMIORa od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
3. mjesec	15	59 ^b
6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

^a25 mg LIFMIOR-a supkutano, dva puta tjedno

^bp < 0,001, LIFMIOR u odnosu na placebo

^cp < 0,01, LIFMIOR u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali LIFMIOR zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. LIFMIOR je bio znatno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti (p<0,001) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju istodobne primjene metotreksata i bez nje. Pri svakom posjetu ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom pomoću HAQ indeksa nesposobnosti. U

bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenih LIFMIORom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini koja je primala LIFMIOR u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (73% naspram 47%, $p < 0,001$). Učinak LIFMIORa na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliarтикуларним simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

Vrijeme	placebo (n = 104)	etanercept (n = 101)
12. mjesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardna pogreška.

^a $p = 0,0001$.

Liječenje LIFMIORom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije koje su dvostruko slijepog razdoblja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti LIFMIORa u bolesnika sa psorijatičnim artropatijama koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritis mutilansu, zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost LIFMIORa pri ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući LIFMIOR 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebom. Uključen je ukupno 401 bolesnik od čega su 203 liječena LIFMIORom. U najveće od navedenih ispitivanja ($n = 277$) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovima na vizualnoj analognj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodove ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bathovom funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAIL ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati na istoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Supkutano su davane doze od 25 mg LIFMIORa (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%$ -tno poboljšanje u najmanje 3 od 4 parametra procjene ankilozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje LIFMIORom, u usporedbi s placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b
^a p<0,001, LIFMIOR u odnosu na placebo		
^b p = 0,002, LIFMIOR u odnosu na placebo		

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali LIFMIOR klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li na početku primali neku drugu terapiju.

Slični rezultati postignuti su u dva manja ispitivanja s ankilozantnim spondilitisom.

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg LIFMIORa primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti režima od 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Djelotvornost LIFMIORa u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. non-radiographic axial spondyloarthritis) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji zadovoljavaju kriterije klasifikacije ASAS aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu zadovoljili modificirane New York kriterije za AS. Bolesnici su također morali imati odgovarajući odgovor ili intoleranciju na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali LIFMIOR 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedna. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali LIFMIOR 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104 tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje lijekom LIFMIOR rezultiralo je u statistički značajnom poboljšanju u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N=106 do 109*	LIFMIOR N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

^a: p<0,001, ^b:p<0,01 odnosno ^c:p<0,05 između lijeka LIFMIOR i placeba

U 12. tjednu primijećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kraljevačkog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglobovi mjereno pomoću MR-a za bolesnike koji primaju LIFMIOR. Prilagođena srednja vrijednost promjene u odnosu na početni rezultat iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih LIFMIORom (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p <0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjenom putem MR-a za sve LIFMIORom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglobovi (n=153) i 1,40 za kralježnicu (n=154).

LIFMIOR je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali LIFMIOR bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezana s zdravljem i fizičkom funkcijom također su održana tijekom 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno mjereno rendgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku oštećenja, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena LIFMIORa u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u cilnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI<50 ili PGA manji od dobar) i pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljnog razdoblja da se mogao procijeniti odgovor na svaki od 3 glavna raspoloživa sistema lijeka.

Djelotvornost LIFMIORa u odnosu na druge sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila procijenjena u ispitivanjima koja su ispravno uspoređivala LIFMIOR s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75%-tna poboljšanja u indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 bilo je ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća ≥10% površine tijela u dobi od ≥18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg LIFMIORa (n=57) ili placebo (n=55) dva puta tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiru. LIFMIOR je primijenjen u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg dva puta tjedno

tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze LIFMIORa. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u skupini koja je primala placebo započeli su liječenje LIFMIORom na maskirani način (25 mg dva puta tjedno), a bolesnici u skupinama liječenima aktivnom terapijom nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali LIFMIOR u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su LIFMIOR u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali LIFMIOR u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena LIFMIORom imala je nakon 12 tjedana značajno veću udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u skupini liječenoj LIFMIORom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini koja je primala placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo n = 166 tj. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 tj. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 tj. 12	-----LIFMIOR-----		
		25 mg	50 mg	25 mg	50 mg		50 mg	50 mg				
		2xtj.	2xtj.	2xtj.	2xtj.		1xtj.	1xtj.				
	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 196	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90		
	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 24a		
PASI 50	14	58*	70	74*	64*	77*	77*	9	69*	83		
PASI 75	4	34*	44	49*	3	34*	49*	2	38*	71		
DSGA ^b , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	3*	9	49*	4	39*	57*	4	39*	64		

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placebom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati LIFMIOR 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatološka statička globalna procjena (Dermatologist Static Global Assessment). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na ljestvici od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali LIFMIOR zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. rebound) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primijećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa

psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene LIFMIORa u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR u dozi od 50 mg dva puta tjedno pa je njihova doza LIFMIORa snižena nakon 12. tjedna na 25 mg dva puta tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dva puta tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena LIFMIORom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (2%) ($p < 0,0001$). Za bolesnike koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati s time da je 71% bolesnika postiglo PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se LIFMIOR primjenjivo bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene bila je usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesnika koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni kliničke i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na LIFMIOR

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% u osoba s reumatoidnim artritismom, 7,5% u osoba s psorijatičnim artritismom, 2% u osoba s ankilozantnim spondilitisom, 7% u osoba s psorijazom, 9,7% u osoba s psorijazom djetinjstva i 4,8% u osoba s juvenilnim idiopatskim artritismom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se s vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritismom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 621 djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom koja su imala različite pojavne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona ($< 0,2$ mg/kg na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) LIFMIORa supkutano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju LIFMIOR ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje tri od šest i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu

liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na LIFMIORu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana za bolesnike koji su primali LIFMIOR i 28 dana za bolesnike koji su primali placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na LIFMIORu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati LIFMIOR u 12. tjednu godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom primjenom.

Dugotrajna sigurnost primjene LIFMIORa kao monoterapije ($n=103$), LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom ($n=294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n=197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritismom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju u jednoj skupini 60 bolesnika s oligoartritismom produljenog trajanja (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritismom povezanim s eritemom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritismom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno LIFMIORom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije LIFMIORom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije LIFMIORom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci prekida primjene ili smanjenja preporučene doze LIFMIORa nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost LIFMIORa procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji PGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su zadovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije bila postavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR imalo je pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječje dobi nakon 12 tjedana

	LIFMIOR 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

^a p < 0,0001 u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori za liječenje tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, znatno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s LIFMIORom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s LIFMIORom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivale su se enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjestom supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspodjeljivost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko već od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze LIFMIORa od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Profili srednjih vrijednosti koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog psorijaze primjene LIFMIORa u dozi od 50 mg jednom tjedno (n=21) naspram primjene LIFMIORa u dozi od 25 mg dva puta tjedno (n=16) iznosili su C_{max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mg·h/l naspram 316 mg·h/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca, pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekvivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za LIFMIOR od 50 mg jednom tjedno (N= 154) i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za LIFMIOR od 25 mg dva puta tjedno (N = 148).

Distribucija

Odnos koncentracija etanercepta – vrijeme opisuje bieksponecijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritismom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika LIFMIORa u bolesnika s reumatoidnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem funkcije jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitan je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mladih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom

U ispitivanju LIFMIORa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg LIFMIORa/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Srednje vrijednosti najnižih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Srednje vrijednosti koncentracija u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Srednje vrijednosti koncentracija bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja ograničava dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da LIFMIOR nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na

plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s LIFMIORom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

LIFMIOR nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na temelju AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

manitol (E421)

saharoza

trometamol

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u trajanju 6 sati na temperaturi do 25°C nakon rekonstitucije. S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiran lijek treba se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 6 sati na temperaturi do 25°C, osim ako je lijek rekonstituiran u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

LIFMIOR se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. LIFMIOR treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla (4 ml, staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnim *flip-off* zatvaračem. LIFMIOR se pakira s napunjenim štrcaljkama koje sadrže vodu za injekcije. Štrcaljke su od stakla tipa I. Kutija sadrži 4, 8, ili 24 bočice LIFMIORa s 4, 8 ili 24 otapalom napunjene štrcaljke, 4, 8 ili 24 igala, 4, 8, ili 24 nastavaka za iglu i 8, 16 ili 48 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije primjene LIFMIOR se rekonstituira s 1 ml vode za injekcije i primjenjuje supkutanom injekcijom. LIFMIOR ne sadrži antibakterijski konzervans pa stoga otopinu pripremljenu s vodom za injekcije treba primijeniti što prije, u roku od 6 sati nakon rekonstitucije. Otopina treba biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica. Moguće je da u bočici ostane nešto bijele pjene – to je normalno. LIFMIOR se ne smije primijeniti ako se sav prašak u bočici ne otopi unutar 10 minuta. Ako se to dogodi, ponovite postupak s novom bočicom.

Iscrpnne upute za pripremu i primjenu rekonstituiranih bočica LIFMIORa navedene su u uputi o lijeku u dijelu 7 “Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa”.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA I DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LIFMIOR 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

25 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

50 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor ljudskog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekscitacijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO). Etanercept je dimer kimeričkog proteina koji se dobiva genetičkim inženjerstvom – fuzijom ekstracelularne domene receptora-2 ljudskog čimbenika nekroze tumora za ligande (TNF- α p75) s Fc domenom ljudskog IgG1. Ta Fc komponenta sadrži spojno mjesto, regije CH₂ i CH₃ i regiju CH₁ IgG1. Etanercept se sastoji od 934 aminokiseline i ima prividnu molekularnu masu od otprilike 150 kilodaltona. Specifična aktivnost etanercepta iznosi $1,7 \times 10^6$ jedinica/mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

LIFMIOR je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji ne indiciraju tijekom bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

LIFMIOR se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

LIFMIOR je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se da LIFMIOR, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece od navršene 2. godine i adolescenata u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

LIFMIOR nije ispitan u djece mlađe od 2 godine.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neadekvatnog odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da LIFMIOR dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgenografije bolesnika s poliarтикуlarnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), u kojih postoji neadekvatan odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklospoin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza dječje dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine u kojih bolest nije adekvatno kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje LIFMIORom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe LIFMIORom treba dati Karticu s upozorenjima za bolesnika.

LIFMIOR je dostupan u jačinama od 10, 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza LIFMIORa je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg LIFMIORa primijenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Preporučena doza je 25 mg LIFMIORa primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg LIFMIORa primijenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza LIFMIORa je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje LIFMIORom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji nisu pokazali odgovor na terapiju nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje LIFMIORom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Doza LIFMIORa temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti dio 5.1 za doziranje kod određene indikacije). Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili više može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjeno dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjeno jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritismom tjelesne težine ispod 25 kg prikladnije su bočice LIFMIORa jačine 10 mg.

Nisu provedena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje LIFMIORom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

LIFMIOR se primjenjuje supkutanom injekcijom (vidjeti dio 6.6).

Iscrpnne upute za primjenu navedene su u uputi o lijeku, u dijelu 7. "Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa".

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje LIFMIORom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja LIFMIORom, vodeći računa o tome da srednja vrijednost poluvremena eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri primjeni LIFMIORa primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i megakelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja LIFMIORom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena LIFMIORa mora se obustaviti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju LIFMIORom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih LIFMIORom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije LIFMIORom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu s upozorenjima za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebice u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju LIFMIORom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene LIFMIORa, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije LIFMIORom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja LIFMIORom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagonist TNF-a, uključujući LIFMIOR. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije LIFMIORom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja LIFMIORA bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. Bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju LIFMIORom treba prekinuti i započeti učinkovitu aktivirajuću terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali LIFMIOR. LIFMIOR se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobna primjena LIFMIORA i anakinre povezana je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom LIFMIORom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena LIFMIORA i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORA rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Pokrov za iglu na napunjenj štrcaljki sadrži lateks (suhu prirodnu gumu) koji može izazvati reakcije preosjetljivosti u osoba s poznatom ili mogućom preosjetljivošću na lateks, koje rukuju štrcaljkom ili u kojih se primijenjuje LIFMIOR.

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom LIFMIORA. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; zabilježene su i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije mora se odmah obustaviti terapija LIFMIORom i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključujući LIFMIOR, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zloćudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje LIFMIORom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORA u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zloćudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi raznih zloćudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolešću, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zloćudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a.

Potreban je oprez kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zloćudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mladim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući LIFMIOR (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zloćudnih bolesti, uključujući rijetke zloćudne bolesti tipično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima-TNF-a, uključujući LIFMIOR. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih LIFMIORom vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a posebno u onih koji su u povećanom riziku od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja LIFMIORa primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali LIFMIOR u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s LIFMIORom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju LIFMIOR. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom 1 od 4 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali LIFMIOR mogla pokazati učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali LIFMIOR. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje LIFMIORom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih LIFMIORom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju LIFMIORom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako tijekom liječenja LIFMIORom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati,

uključivši kompletnu krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, liječenje LIFMIORom mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih LIFMIORom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja LIFMIORa u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja LIFMIORa u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljiva procjena odnosa rizika i koristi, uključujući i neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritismom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije LIFMIORa i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil LIFMIORa davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s LIFMIORom, odnosno samo s metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provedena dugoročna sigurnost primjene LIFMIORa u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena LIFMIORa u kombinaciji s drugom sistemskom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje jetre ili bubrega

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja LIFMIORa bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali LIFMIOR nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika s poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene LIFMIORa u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne izvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih LIFMIORom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih LIFMIORom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa LIFMIOR nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih LIFMIORom nakon 6 mjeseci bila je znatno veća. Dakle, LIFMIOR se ne smije primjenjivati u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa.

Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju LIFMIOR u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno LIFMIORom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je LIFMIOR učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zloćudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni LIFMIORom u odnosu na kontrolnu skupinu. LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja LIFMIORa bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidijabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali LIFMIOR, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje LIFMIORom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Upalne bolesti crijeva i uveitis u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Bilo je prijava pojave upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s JIA liječenih LIFMIORom (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni LIFMIORom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo LIFMIORom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da su bolesnici liječeni LIFMIORom i anakinrom imali povećanu stopu ozbiljnih infekcija (40%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo LIFMIORom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Liječnik pokazao da kombinacija LIFMIORa i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORa rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali uobičajene doze sulfasalazina kojem je dodan LIFMIOR, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajno sniženje srednje vrijednosti broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo LIFMIORom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene LIFMIORa i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene LIFMIORa s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ili metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja LIFMIORom i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novorođene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu (n=370) tijekom prvog tromjesečja s trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a (n=164), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95%-tni IP: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenja ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće (n=425) i žena izloženih nebiološkim lijekovima (n=3497), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,73-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene LIFMIORom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze LIFMIORa obično se ne preporučuje.

Dojenje

Nakon supkutane primjene etanercepta se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mladunčadi. Budući da se imunoglobulini, zajedno s mnogim lijekovima, izlučuju u mlijeko liječenih žena, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom LIFMIOR uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena.

4.8 Nuspojave

Sadržaj sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), alergijske reakcije, razvoj autoprotutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene LIFMIORa također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je LIFMIOR, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih LIFMIORom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i seapse. Za

vrijeme primjene LIFMIORa također su prijavljeni slučajevi raznih zloćudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene LIFMIORa rijetko su zabilježeni slučajevi središnje demijelinizacije, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja sličnih lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\,000$	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarne infekcije)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autprotutijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava				Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				su neuritis vidnog živca i transversalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću u polineuropatiju, demijelinizirajuću u polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Plavuš, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zloćudnih bolesti različitih vrsta zabilježeno je u 114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zloćudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 LIFMIORom liječenih bolesnika sa psorijatičkim artritisom. Stot zloćudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih LIFMIORom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zloćudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

U 7416 bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze, zabilježeno je 18 limfoma.

Razne zloćudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja LIFMIORA u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali LIFMIOR uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Srednja vrijednost vremena bila je od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali LIFMIOR i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih LIFMIORom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih

LIFMIORom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspekti), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo LIFMIORom, samo metotreksatom ili LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija LIFMIORA s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih LIFMIORom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih LIFMIORom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima kod psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene LIFMIORA. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja LIFMIORom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje LIFMIORom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s LIFMIORom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije listeriju i legionelu) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanika koji su dobivali LIFMIOR. Stopa prilagođena izloženosti iznosila je 0,06 događaja u 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija u svijetu bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije čine su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina prijava sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s pneumocističnom pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima LIFMIORom (11%), nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostruke DNK bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih LIFMIORom u kojih su se razvila protutijela na kardiopolin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja LIFMIORom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, u kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom sličan lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno LIFMIOR i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo LIFMIORom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila < 1000/mm³). Tijekom neutropenije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se dijelovima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do 18 godina općenito su bile blage do umjereno teške te su odgovarale onima koje se obično mogu vidjeti u ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (također vidjeti dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i postoperativne infekcije rana.

Ujednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 4 do 17 godina, 33 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja LIFMIORa u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima LIFMIORa u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom i uglavnom blagi. Nekoliko štetnih događaja zabilježeno je češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su primali LIFMIOR tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom koji su liječeni LIFMIORom, uključujući i vrlo mali broj slučajeva ponovnog javljanja nuspojave nakon ponovne primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primijećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava, navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 62 mg/m² primijenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m² primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg LIFMIORa supkutano dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za LIFMIOR nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF-α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-α pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika sa psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući i T stanice, vodi do porasta razine TNF-α u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije zahvaćena bolešću. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-α za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-α. TNF i limfotoksin su proupalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-α.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeru pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o prižnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-α za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produžuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zgloba u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-α za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-α i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-

om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritismom, jednog ispitivanja u odraslih sa psorijatičnim artritismom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, jednog ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja s juvenilnim idiopatskim artritismom i jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika sa plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritismom

Djelotvornost LIFMIORa ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Supkutano su primijenjene doze LIFMIORa od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjerenog prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih LIFMIORom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: LIFMIOR 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ LIFMIOR u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

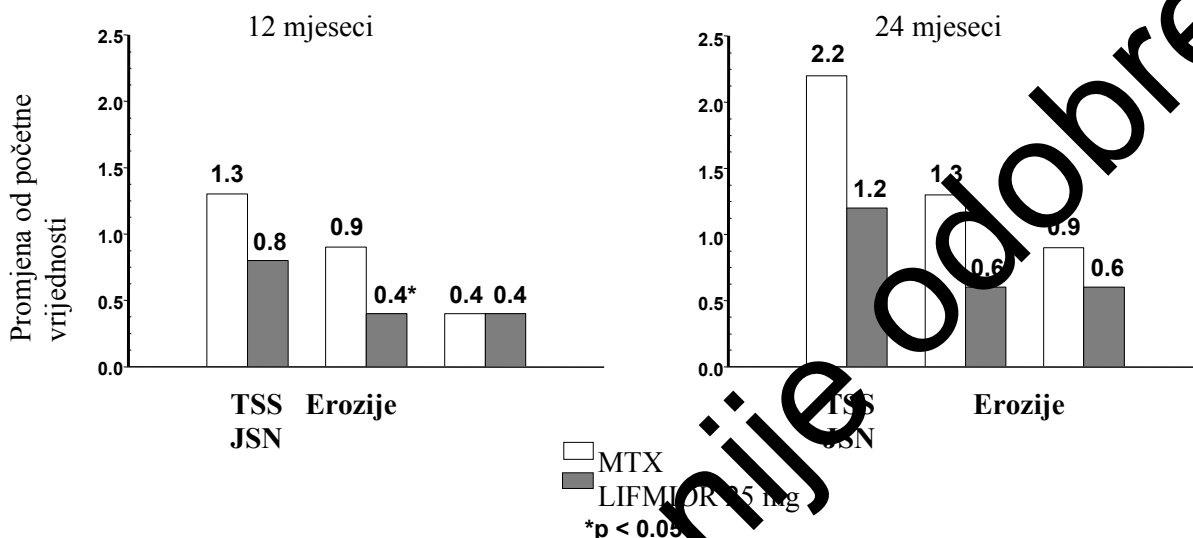
Oko 15% bolesnika koji su primali LIFMIOR postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali LIFMIOR klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupine koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. LIFMIOR se pokazao znatno uspješnijim od placeba u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR, kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su popunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritismom. U bolesnika liječenih LIFMIORom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja LIFMIORom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja LIFMIORom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali LIFMIOR bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali LIFMIOR bez prekida.

Djelotvornost LIFMIORa uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom (<3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primijenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg LIFMIORa, supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja LIFMIORa u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti sa srednjom vrijednosti ocjena na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom LIFMIORa od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ukupne ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg LIFMIORa imala je znatno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, LIFMIOR u dozi od 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike ocjena TSS i JSN između metotreksata i LIFMIORa 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba LIFMIORa s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA liječenih samo LIFMIORom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom LIFMIORa i metotreksata primijenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom LIFMIORa i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici).

Također je utvrđena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s LIFMIORom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Rezultati kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba LIFMIORa prema metotreksatu i prema LIFMIORu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^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			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi u 52. tjednu ^b	3,0	3,0	2,3 ^φ
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Na početku	1,7	1,7	1,8
52. tjedan	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

^a Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

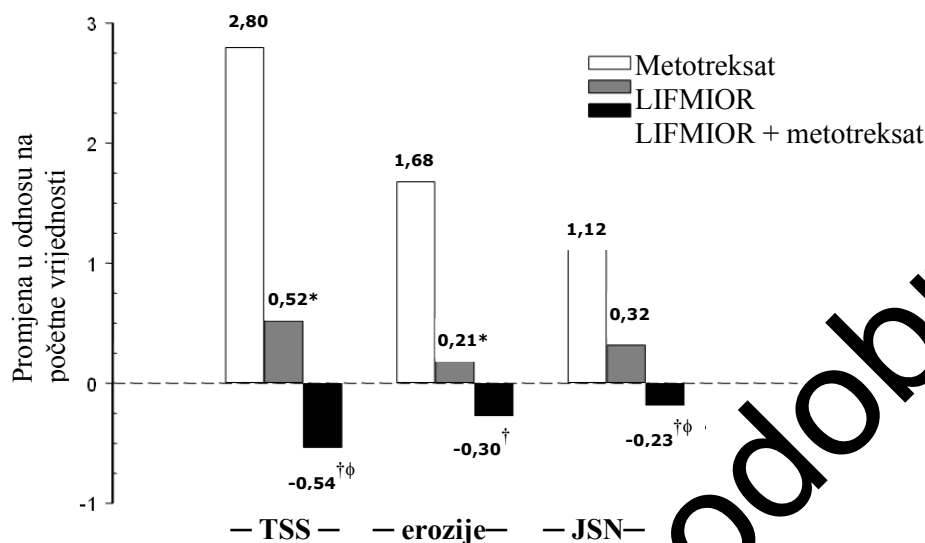
^b Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.

^c Remisija je definirana kao DAS <1,6.

p-vrijednosti za usporedbu parova: [†] = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na metotreksat te ^φ = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na LIFMIOR.

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je znatno manja u skupini s LIFMIORom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba LIFMIORa prema metotreksatu i LIFMIORa u kombinaciji s metotretksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIORa s metotretksatom, [†] = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIOR + metotretksat u odnosu na metotretksat i ^φ = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIOR + metotretksat u odnosu na LIFMIOR.

Također je primijećena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotretksatom u usporedbi s LIFMIORom kao monoterapijom i metotretksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za LIFMIOR kao monoterapiju u usporedbi s metotretksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije LIFMIORa s metotretksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo LIFMIOR ili koja je uzimala samo metotretksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između LIFMIORa u monoterapiji i metotretksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg LIFMIORa (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg LIFMIORa jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti za dva režima liječenja LIFMIORom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (neinferiornost) za dva režima. Utvrđeno je da je jednokratna injekcija LIFMIORa od 50 mg/ml bioekvivalentna dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

Odrasli bolesnici sa psorijatičnim artritisom

Djelotvornost LIFMIORa ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobova i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednom od

sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartrikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također imali plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza LIFMIORa od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
	Placebo n = 104	LIFMIORa n = 101
Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom		
ACR 20		
3. mjesec	15	59 ^b
6. mjesec	15	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

a 25 mg LIFMIORa supkutano, dva puta tjedno

b $p < 0,001$, LIFMIOR u odnosu na placebo

c $p < 0,01$, LIFMIOR u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali LIFMIOR zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. LIFMIOR je bio znatno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju istodobne primjene metotreksata i bez nje. Pri svakom posjetu ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom pomoću HAQ indeksa nesposobnosti. U bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenih LIFMIORom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini koja je primala LIFMIOR u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak LIFMIORa na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartrikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

Vrijeme	placebo (n = 104)	etanercept (n = 101)
12. mjesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardna pogreška.

^ap = 0,0001.

Liječenje LIFMIORom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti LIFMIORa u bolesnika sa psorijatičnim artropatijama koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritis mutilansu, zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritismom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost LIFMIORa pri ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući LIFMIOR 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebo. Uključen je ukupno 401 bolesnik od čega su 203 liječena LIFMIORom. U navedeno od navedenih ispitivanja (n= 277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovima na vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodove ≥30 za najmanje 2 od slijedećih parametara: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bathovom funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAID ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Supkutano su davane doze od 25 mg LIFMIOR (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritismom) jednako placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je ≥ 20%-tno poboljšanje u najmanje 3 od 4 parametara procjene ankilozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima (BASFI), upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametara. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje LIFMIORom, u usporedbi s placebo, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b
^a p<0,001, LIFMIOR u odnosu na placebo		
^b p = 0,002, LIFMIOR u odnosu na placebo		

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali LIFMIOR klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li na početku primali neku drugu terapiju.

Slični rezultati postignuti su u dva manja ispitivanja s ankilozantnim spondilitisom.

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg LIFMIORa primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti režima od 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Djelotvornost LIFMIORa u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. non-radiographic axial spondyloarthritis) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji zadovoljavaju kriterije klasifikacije ASAS aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu zadovoljili modificirane New York kriterije za AS. Bolesnici su također morali imati neodgovarajući odgovor ili intoleranciju na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali LIFMIOR 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedna. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali LIFMIOR 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje lijekom LIFMIOR rezultiralo je u statistički značajnom poboljšanju u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N=106 do 109*	LIFMIOR N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

^a: p<0,001, ^b:p<0,01 odnosno ^c:p<0,05 između lijeka LIFMIOR i placeba

U 12. tjednu primijećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kandidskog istraživačkog konzorcija za spondiloarthritis) za sakroilijakalni zglobov mjereno pomoću MR-a u bolesnika koji primaju LIFMIOR. Prilagođena srednja vrijednost promjena u odnosu na početni rezultat iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih LIFMIORom (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p <0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjenom putem MR-a za sve LIFMIORom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglobov (n=153) i 1,40 za kralježnicu (n=154).

LIFMIOR je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloarthritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali LIFMIOR bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezana s zdravljem i fizičkom funkcijom također su održani tijekom 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rendgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena LIFMIORa u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u cilnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI<50 ili PGA manji od 3) ili nepoboljšanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da se mogao procijeniti odgovor na svaki od 3 glavna raspoloživa sistemski lijeka.

Djelotvornost LIFMIORa u odnosu na druge sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila procijenjena u ispitivanjima koja su izravno uspoređivala LIFMIOR s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75%-tna poboljšanja u indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 bilo je ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća ≥10% površine tijela u dobi od ≥18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primali dozu od 25 mg LIFMIORa (n=57) ili placebo (n=55) dva puta tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiru. LIFMIOR je

primijenjen u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg dva puta tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze LIFMIORa. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u skupini koja je primala placebo započeli su liječenje LIFMIORom na maskirani način (25 mg dva puta tjedno), a bolesnici u skupinama liječenima aktivnom terapijom nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali LIFMIOR u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su LIFMIOR u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali LIFMIORa dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena LIFMIORom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u skupini liječenoj LIFMIORom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 1% u skupini koja je primala placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo n = 166 tj. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 tj. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 tj. 12	-----LIFMIOR-----		
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg	
		2xtj.	2xtj.	2xtj.	2xtj.		2xtj.	2xtj.		1xtj.	1xtj.	
	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 196	n = 196	n = 196	n = 96	n = 90			
	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 24a	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 24a		
PASI 50	14	58*	70	74*	9	64*	77*	9	69*	83		
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , bez promjena a ili gotovo bez promjena a	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Navedene statističke usporedbe s placebom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati LIFMIOR 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatološka statička globalna procjena (Dermatologist Static Global Assessment). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na ljestvici od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali LIFMIOR zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. rebound) (PASI

≥150% u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primijećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene LIFMIORa u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR u dozi od 50 mg dva puta tjedno te je nakon 12 tjedna njihova doza LIFMIORa snižena na 25 mg dva puta tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dva puta tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena LIFMIORom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (2%) ($p < 0,0001$). Za bolesnike koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati s time da je 71% bolesnika postiglo PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se LIFMIOR primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene bila je usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na LIFMIOR

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora na liječenje.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% u osoba s reumatoidnim artritisom, 7,5% u osoba s psorijatičnim artritisom, 2% u osoba s ankilozantnim spondilitisom, 7% u osoba s psorijazom, 9,7% u osoba s psorijazom dječje dobi i 4,8% u osoba s juvenilnim idiopatskim artritisom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3 godine) povećava se s vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona ($< 0,2$ mg/kg na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) LIFMIORa supkutano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici s

kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju LIFMIOR ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje tri od šest i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na LIFMIORu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana za bolesnike koji su primili LIFMIOR i 28 dana za bolesnike koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na LIFMIORu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključivanja) nastavilo je primati LIFMIOR do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dužinom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene LIFMIORa kao monoterapije ($n=103$), LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom ($n=294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n=197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene kod bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju na jednoj skupini 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno LIFMIORom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije LIFMIORom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije LIFMIORom. Nadalje nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci prekida primjene ili smanjenja preporučene doze LIFMIORa nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost LIFMIORa procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju na 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR imalo je pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječje dobi nakon 12 tjedana

	LIFMIOR 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. $p < 0,0001$ u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori za liječenje tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, znatno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s LIFMIORom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s LIFMIORom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivale su se enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze LIFMIORa od 25 mg iznosila je $365 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Profili srednjih vrijednosti koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA koji primaju LIFMIORa u dozi od 50 mg jednom tjedno ($n=21$) naspram primjene LIFMIORa u dozi od 25 mg dva puta tjedno ($n=16$) iznosili su C_{max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mg·h/l naspram 316 mg·h/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca, pokazalo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekvivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za LIFMIOR od 50 mg jednom tjedno ($N=154$) i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za LIFMIOR od 25 mg dva puta tjedno ($N=148$).

Distribucija

Odnos koncentracija etanercepta – vrijeme opisuje bieksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritismom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika LIFMIORa u bolesnika s reumatoidnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem funkcije jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitan je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom

U ispitivanju LIFMIORa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg LIFMIORa/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslim bolesnika s reumatoidnim artritismom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10-17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Srednja vrijednost najnižih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretala se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 14. i 18. tjednu. Srednje vrijednosti koncentracija u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te srednje vrijednosti koncentracija bile su slične onima zabilježenim u odraslim bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja ograničava dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da LIFMIOR nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s LIFMIORom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

LIFMIOR nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na temelju AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev klorid
L-argininklorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.

LIFMIOR se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. LIFMIOR treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

25 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka od prozirnog stakla (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, gumenim pokrovom za iglu i plastičnim klipom. Kutije sadrže 4, 8 ili 24 napunjene štrcaljke LIFMIORa i 4, 8 ili 24 jastučića natopljenih alkoholom. Pokrov za iglu sadrži suhu prirodnu gumu (lateks) (vidjeti dio 4.4). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

50 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka od prozirnog stakla (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, gumenim pokrovom za iglu i plastičnim klipom.

Pakiranja sadrže 2, 4, ili 12 napunjenih štrcaljki LIFMIORa s 2, 4 ili 12 jastučića natopljenih alkoholom. Pokrov za iglu sadrži suhu prirodnu gumu (lateks) (vidjeti dio 4.4). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije injekcije: LIFMIOR napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu treba se dopustiti da dosegne sobnu temperaturu (približno 15 do 30 minuta). Pokrov igle ne smije se ukloniti dok napunjena štrcaljka ne dosegne sobnu temperaturu. Otopina bi trebala biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati male čestice proteina prozirne ili bijele boje.

Iscrpnne upute za primjenu navedene su u uputi o lijeku, u dijelu 7. "Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LIFMIOR 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor ljudskog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO). Etanercept je dimer kimeričkog proteina koji se dobiva genetičkim inženjerstvom – fuzijom ekstrakulturne komene receptora-2 ljudskog čimbenika nekroze tumora za ligande (TNFR2/p75) s Fc domnom ljudskog IgG1. Ta Fc komponenta sadrži spojno mjesto, regije CH₂ i CH₃, ali ne i regiju CH₁ IgG1. Etanercept se sastoji od 934 aminokiseline i ima prividnu molekularnu masu od otprilike 150 kilodaltona. Specifična aktivnost etanercepta iznosi $1,7 \times 10^6$ jedinica/mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

LIFMIOR je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

LIFMIOR se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastao neadekvatan odgovor na liječenje metotreksatom neodgovarajući.

LIFMIOR je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se da LIFMIOR, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece od navršene 2. godine i adolescenata u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršених 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršених 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

LIFMIOR nije ispitan u djece mlađe od 2 godine.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neadekvatnog odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da LIFMIOR dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena u bolesnika s poliarтикуларnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), u kojih postoji neadekvatan odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza dječje dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine u kojih bolest nije adekvatno kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje LIFMIORom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe LIFMIORom treba dati Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Lifmior napunjena brizgalica dostupna je u jačini od 50 mg. Drugi oblici LIFMIORa dostupni su u jačinama od 10, 25 mg i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza LIFMIORa je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg LIFMIORa primijenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Preporučena doza je 25 mg LIFMIORa primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg LIFMIORa primijenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza LIFMIORa je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjenom dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje LIFMIORom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna za nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji nisu pokazali odgovor na terapiju nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje LIFMIORom, moraju se slijediti gore navedene smjernice daljnje liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Doza LIFMIORa temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti niže za doziranje kod određene indikacije). Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjeno dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjeno jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritismom tjelesne težine ispod 25 kg prikladnije su bočice LIFMIORa jačine 10 mg.

Nisu provedena slučajna klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više. Kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje LIFMIORom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

LIFMIOR se primjenjuje supkutanom injekcijom (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za primjenu navedene su u uputi o lijeku, u dijelu 7, "Upute za uporabu brizgalice MYCLIC za ubrizgavanje LIFMIORa".

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje LIFMIORom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja LIFMIORom, vodeći računa o tome da srednja vrijednost poluvremena eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri primjeni LIFMIORa primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i egiptolozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja LIFMIORom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena LIFMIORa mora se obustaviti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju LIFMIORom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih LIFMIORom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije LIFMIORom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zadržati provođenje navedenih testova u Karticu s upozorenjima za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebice u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju LIFMIORom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene LIFMIORa, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije LIFMIORom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja LIFMIORom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući LIFMIOR. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije LIFMIORom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja LIFMIORA bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju LIFMIORom treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali LIFMIOR. LIFMIOR se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobna primjena LIFMIORA i anakinre povezana je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom LIFMIORom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena LIFMIORA i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORA rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom LIFMIORA. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i ortikariju; zabilježene su i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije mora se odmah obustaviti terapija LIFMIORom i započeti odgovarajuća terapija.

Pokrov za iglu na napunjenoj brizgalici sadrži lateks (suhu prirodnu gumu) koji može izazvati reakcije preosjetljivosti kod osoba s poznatom ili mogućom osjetljivošću na lateks rukuje brizgalicom ili prima LIFMIOR.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključujući LIFMIOR, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i početnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje LIFMIORom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORA u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zloćudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi raznih zloćudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolešću, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zloćudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a.

Potreban je oprez kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zloćudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mladim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući LIFMIOR (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zloćudnih bolesti, uključujući rijetke zloćudne bolesti tipično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenta liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući LIFMIOR. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih LIFMIORom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a posebno u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja LIFMIORa primijećeno je više slučajeva NMSC u bolesnika koji su dobivali LIFMIOR u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s LIFMIORom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju LIFMIOR. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom 14 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali LIFMIOR mogla pokazati učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali LIFMIOR. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje LIFMIORom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih LIFMIORom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju LIFMIORom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja LIFMIORom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati,

uključivši kompletnu krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, primjena LIFMIORa mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih LIFMIORom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja LIFMIORa u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja LIFMIORa u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljiva procjena odnosa rizika i koristi, uključujući i neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritismom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije LIFMIORa i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil LIFMIORa davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s LIFMIORom, odnosno samo s metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provedena dugoročna sigurnost primjene LIFMIORa u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena LIFMIORa u kombinaciji s drugom sistemskom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje jetre ili bubrega

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja LIFMIORa bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali LIFMIOR nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika s poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene LIFMIORa u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne izvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih LIFMIORom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih LIFMIORom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa LIFMIOR nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih LIFMIORom nakon 6 mjeseci bila je znatno veća. Dakle, LIFMIOR se ne smije primjenjivati u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa.

Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju LIFMIOR u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno LIFMIORom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je LIFMIOR djelotvoran u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zloćudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni LIFMIORom u odnosu na kontrolnu skupinu. LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja LIFMIORa bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidijabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali LIFMIOR, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje LIFMIORom (vidjeti dio 4.4.1. Cijepljenje).

Upalne bolesti crijeva i uveitis u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Bilo je prijava pojave upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s JIA liječenih LIFMIORom (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni LIFMIORom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo LIFMIORom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da su bolesnici liječeni LIFMIORom i anakinrom imali povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo LIFMIORom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija LIFMIORa i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORa rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojem je dodan LIFMIOR, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajno sniženje srednjih vrijednosti broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo LIFMIORom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene LIFMIORa i sulfasalazina.

Ozostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene LIFMIORa s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ili metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja LIFMIORom i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novorođene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu (n=370) tijekom prvog tromjesečja s trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a (n=164), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% IC: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobiti obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanijih pobačaja, mrtvorodenčadi ili malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 30 dana trudnoće (n=425) i žena izloženih nebiološkim lijekovima (n=3 497), nije zabilježena povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, pritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećan rizik od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene LIFMIORom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze LIFMIORa obično se ne preporučuje.

Dojenje

Nakon supkutane primjene etanercepta izlučuje se u mlijeko liječenih žena. Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mladunčadi. Budući da se imunoglobulini, zajedno s mnogim lijekovima, mogu izlučivati u majčino mlijeko u ljudi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom LIFMIOR uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Neklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena.

4.8 Nuspojave

Sadržaj sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), alergijske reakcije, razvoj autoprotilutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene LIFMIORa također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je LIFMIOR, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih LIFMIORom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepe. Za

vrijeme primjene LIFMIORa također su prijavljeni slučajevi raznih zloćudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene LIFMIORa slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljene su također i slučajevi lupusa, stanja sličnih lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\,000$	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarne infekcije)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autprotutijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava				Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				su neuritis vidnog živca i transversalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću u polineuropatiju, demijelinizirajuću u polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Plavuš, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet novih zloćudnih bolesti različitih vrsta zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zloćudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koje su uključivale 240 LIFMIORom liječenih bolesnika sa psorijatičkim artritisom. Stot zloćudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima trajanja dužeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih LIFMIORom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zloćudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

U 7416 bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze, zabilježeno je 18 limfoma.

Razne zloćudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja LIFMIORA u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali LIFMIOR uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Srednja vrijednost vremena bila je od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali LIFMIOR i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih LIFMIORom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih

LIFMIORom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo LIFMIORom, samo metotreksatom ili LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija LIFMIORA s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih LIFMIORom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih LIFMIORom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima kod psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene LIFMIORA. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja LIFMIORom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje LIFMIORom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s LIFMIORom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije listeriju i legionelu) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanika koji su dobivali LIFMIOR. Stopa prilagođena izloženosti iznosila je 0,06 događaja u 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije čine su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina prijava sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s pneumocističnom pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima LIFMIORom (11%), nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostruke dvostruke DNK bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s Crithidia luciliae (3% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih LIFMIORom u kojih su se razvila protutijela na kardiopolin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja LIFMIORom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, u kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom sličan lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtan ishod.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno LIFMIOR i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo LIFMIORom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila < 1000/mm³). Tijekom neutropenije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom.

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se dijelovima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike u druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti u ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (također vidjeti dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i postoperativne infekcije rana.

Ujednom ispitivanju na pedijatrijskim bolesnicima s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja LIFMIORa u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produženo liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima LIFMIORa u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom i uglavnom blagi. Nekoliko štetnih događaja zabilježeno je češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su primali LIFMIOR tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom koji su liječeni LIFMIORom, uključujući i vrlo mali broj slučajeva ponovnog javljanja nuspojave nakon ponovne primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primijećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima na odraslim bolesnicima s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava, navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 62 mg/m² primijenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m² primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg LIFMIORa supkutano dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za LIFMIOR nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF-α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-α pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika sa psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući i T stanice vodi do porasta razine TNF-α u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije zahvaćena bolešću. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-α za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-α. TNF i limfotoksin su proupalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-α.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeru pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o prižnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-α za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produžuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zgloba u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-α za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-α i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-

om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih sa psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, jednog ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja s juvenilnim idiopatskim artritisom i jedno ispitivanje na pedijatrijskim bolesnicima sa plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost LIFMIORa ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Supkutano su primijenjene doze LIFMIORa od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjerenog prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih LIFMIORom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: LIFMIOR 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ LIFMIOR u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

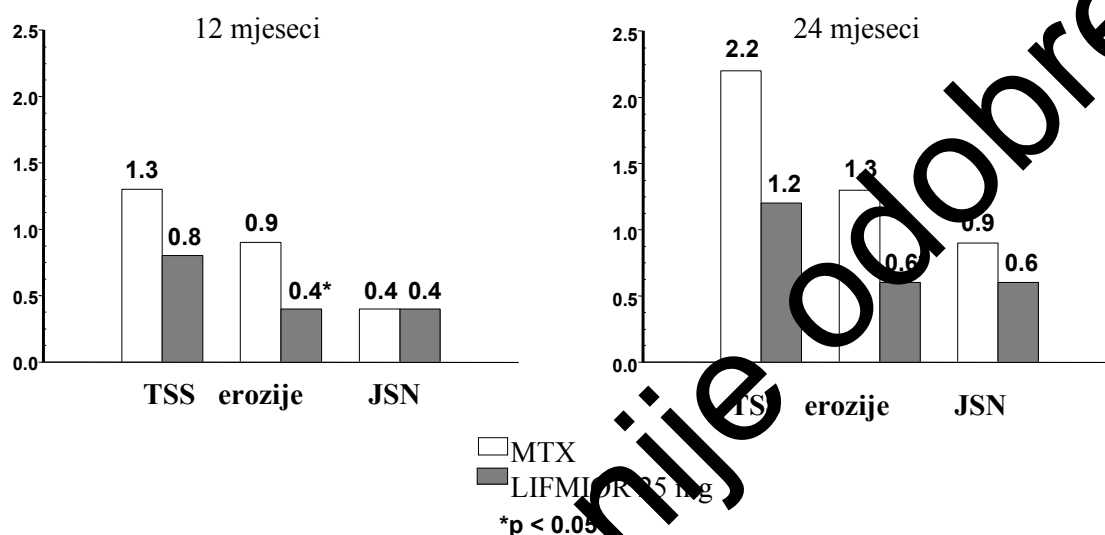
Oko 15% bolesnika koji su primali LIFMIOR postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali LIFMIOR klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupine koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. LIFMIOR se pokazao znatno uspješnijim od placeba u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR, kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su popunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih LIFMIORom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja LIFMIORom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja LIFMIORom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali LIFMIOR bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali LIFMIOR bez prekida.

Djelotvornost LIFMIORa uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (<3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg LIFMIORa, supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja LIFMIORa u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti sa srednjom vrijednosti ocjena na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom LIFMIORa od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ukupne ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg LIFMIORa imala je znatno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, LIFMIOR u dozi od 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike ocjena TSS i JSN između metotreksata i LIFMIORa 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba LIFMIORa s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA liječenih samo LIFMIORom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg), te kombinacijom LIFMIORa i metotreksata primijenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom kojim je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom LIFMIORa i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovora i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s LIFMIORom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Rezultati kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba LIFMIORa prema metotreksatu i prema LIFMIORu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + metotreksat (n = 231)
ACR odgovor^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			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi u 52. tjednu ^b	3,0	3,0	2,3 ^φ
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,††}
HAQ			
Na početku	1,7	1,7	1,8
52. tjedan	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

^a Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

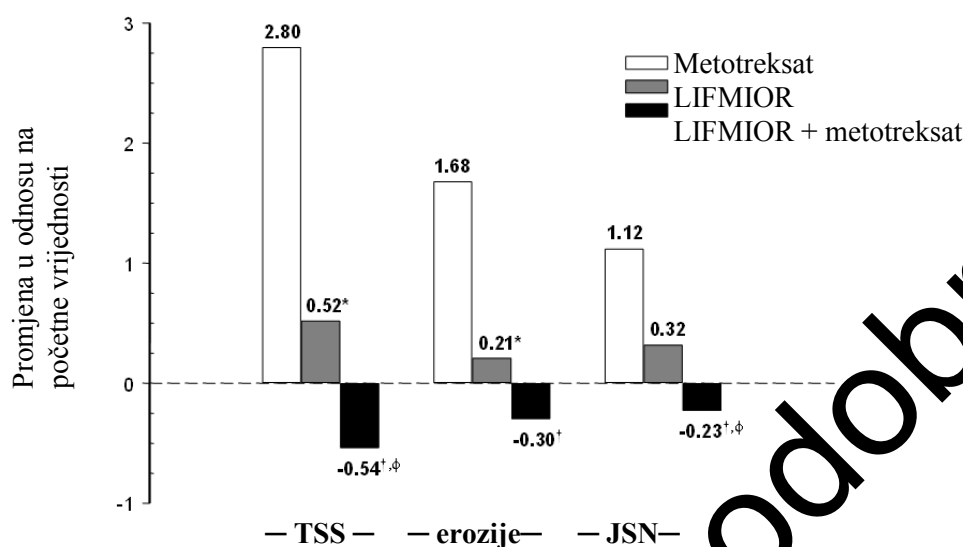
^b Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.

^c Remisija je definirana kao DAS <1,6.

p-vrijednosti za usporedbu parova: † = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na metotreksat te ≥ = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na LIFMIOR.

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s LIFMIORom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba LIFMIORa s metotreksatom i LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIORa s metotreksatom, † = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIOR + metotrexat u odnosu na metotrexat i $\geq p < 0,05$ za usporedbu LIFMIOR + metotrexat u odnosu na LIFMIOR.

Također je primijećena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s LIFMIORom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za LIFMIOR kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije LIFMIORa s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo LIFMIOR ili koja je uzimala samo metotrexat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između LIFMIORa u monoterapiji i metotrexata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg LIFMIORa (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U randomiziranom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg LIFMIORa jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti za dva režima liječenja LIFMIORom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (neinferiornost) za dva režima. Pronašlo se da je jednokratna injekcija LIFMIORa od 50 mg/ml bioekivalentna dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

Odrasli bolesnici s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost LIFMIORa ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobova i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartrikularni artritis

(izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također imali plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAID (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza LIFMIORa od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 104
Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom		
ACR 20		
3. mjesec	15	50 ^b
6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

^a25 mg LIFMIORa supkutano, dva puta tjedno

^b $p < 0,001$ LIFMIOR u odnosu na placebo

^c $p < 0,01$ LIFMIOR u odnosu na placebo

Klinički odgovor bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali LIFMIOR zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. LIFMIOR je bio znatno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju istodobne primjene metotreksata i bez nje. Pri svakom posjetu ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom pomoću HAQ indeksa nesposobnosti. U bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenih LIFMIORom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini koja je primala LIFMIOR u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak LIFMIORa na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

Vrijeme	placebo (n = 104)	etanercept (n = 101)
12. mjesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardna pogreška.

^ap = 0,0001.

Liječenje LIFMIORom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti LIFMIORa u bolesnika sa psorijatičnim artropatijama, koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritis mutilansu, zbog malog broja ispitivanih bolesnika. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost LIFMIORa pri ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj ispitivanju uspoređujući LIFMIOR 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebom. Uključen je ukupno 401 bolesnik od čega su 203 liječena LIFMIORom. U najveće od navedenih ispitivanja (n=277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovima na vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodove ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bathovom funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAID ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Supkutano su davane doze od 25 mg LIFMIORa (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%$ -tno poboljšanje u najmanje 3 od 4 parametra procjene ankilozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i opala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje LIFMIORom u usporedbi s placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebo kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b
^a p<0,001, LIFMIOR u odnosu na placebo		
^b p = 0,002, LIFMIOR u odnosu na placebo		

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali LIFMIOR klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li na početku primali neku drugu terapiju.

Slični rezultati postignuti su u dva manja ispitivanja s ankilozantnim spondilitisom.

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg LIFMIORa primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti režima od 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Djelotvornost LIFMIORa u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. non-radiographic axial spondyloarthritis) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji zadovoljavaju kriterije klasifikacije ASAS aksijalnog spondiloaritisa, ali nisu zadovoljili modificirane New York kriterije za AS. Bolesnici su također morali imati neodgovarajući odgovor ili intoleranciju na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali LIFMIOR 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali LIFMIOR 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebo, liječenje lijekom LIFMIOR rezultiralo je u statistički značajnom poboljšanju u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N=106 do 109*	LIFMIOR N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

^a: p<0,001, ^b:p<0,01 odnosno ^c:p<0,05 između lijeka LIFMIOR i placeba

U 12. tjednu primijećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kandidskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglobovi mjereno pomoću MR-a za bolesnike koji primaju LIFMIOR. Prilagođene srednje vrijednosti promjena u odnosu na početni rezultat iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih LIFMIORom (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p <0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjenom putem MR-a za sve LIFMIORom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglobovi (n=153) i 1,40 za kralježnicu (n=154).

LIFMIOR je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali LIFMIOR bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezani sa zdravljem i fizičkom funkcijom također su održani tijekom 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno mjereno rendgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku oštećenja, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena LIFMIORa u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u cilnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI<50 ili PGA manji od dobar) i pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da se mogao procijeniti odgovor na svaki od 3 glavna raspoloživa sistema lijeka.

Djelotvornost LIFMIORa u odnosu na druge sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila procijenjena u ispitivanjima koja su izravno uspoređivala LIFMIOR s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 bilo je ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća ≥10% površine tijela u dobi od ≥18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg LIFMIORa (n=57) ili placebo (n=55) dva puta tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiru. LIFMIOR je primijenjen u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg dva puta tjedno

tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze LIFMIORa. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u skupini koja je primala placebo započeli su liječenje LIFMIORom na maskirani način (25 mg dva puta tjedno), a bolesnici u skupinama liječenima aktivnom terapijom nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali LIFMIOR u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu studije primali 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su LIFMIOR u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali LIFMIOR u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena LIFMIORom imala je nakon 12 tjedana značajno veću udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u skupini liječenoj LIFMIORom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini koja je primala placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo n = 166 tj. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 tj. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 tj. 12	-----LIFMIOR-----		
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg	
		2xtj.		2xtj.			2xtj.	2xtj.		1xtj.	1xtj.	
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =	
PASI 50	14	58*	70	74*	77*	3	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	55*	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , bez promjen a ili gotovo bez promjen a	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

A. Nisu rađene statističke usporedbe s placebom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati LIFMIOR 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatoška statička globalna procjena (Dermatologist Static Global Assessment). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na ljestvici od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali LIFMIOR zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. rebound) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi

psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primijećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene LIFMIORa u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR u dozi od 50 mg dva puta tjedno pa je njihova doza LIFMIORa snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dva puta tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dva puta tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena LIFMIORom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebo (2%) ($p < 0,0001$). Za bolesnike koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati s time da je 71% bolesnika postiglo PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se LIFMIOR primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene bila je usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na LIFMIOR

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% za osobe s reumatoidnim artritism, 7,5% za osobe s psorijatičnim artritism, 2% za osobe s ankilozantnim spondilitisom, 7% za osobe s psorijazom, 9,7% za osobe s psorijazom dječje dobi i 4,8% za osobe s juvenilnim idiopatskim artritism.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se s vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritism i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedna, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

Pedijska populacija

Pedijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritism

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritism koja su imala različite pojavne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritism refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona ($< 0,2$ mg/kg na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) LIFMIORa supkutano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju LIFMIOR ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30,

definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje tri od šest i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na LIFMIORu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je 116 dana za bolesnike koji su primali LIFMIOR i 28 dana za bolesnike koji su primali placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na LIFMIORu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključanja) nastavilo je primati LIFMIOR do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene LIFMIORa kao monoterapije ($n=103$), LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom ($n=294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n=197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritismom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju na jednoj skupini 50 bolesnika s oligoartritismom produljenog trajanja (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritismom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritismom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno LIFMIORom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama i hoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije LIFMIORom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije LIFMIORom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci prekida primjene ili smanjenja preporučene doze LIFMIORa nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost LIFMIORa procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju na 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječje dobi nakon 12 tjedana

	LIFMIOR 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. $p < 0,0001$ u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori za liječenje tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, znatno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s LIFMIORom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojoj je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s LIFMIORom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivale su se enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže tokom od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko već od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježila u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze LIFMIORa od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Profili srednjih vrijednosti koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog KA od primjene LIFMIORa u dozi od 50 mg jednom tjedno ($n=21$) naspram primjene LIFMIORa u dozi od 25 mg dva puta tjedno ($n=16$) iznosili su C_{max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mg·h/l naspram 316 mg·h/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekvivalentan dvajema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za LIFMIOR od 50 mg jednom tjedno ($N=154$) i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za LIFMIOR od 25 mg dva puta tjedno ($N=148$).

Distribucija

Odnos koncentracija etanercepta – vrijeme opisuje bieksponecijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika LIFMIORa u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem funkcije jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitan je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mladih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju LIFMIORa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg LIFMIORa/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10-17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Srednje vrijednosti najnižih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 24 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Srednje vrijednosti koncentracija u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te srednje vrijednosti koncentracija bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja ograničava dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da LIFMIOR nije genotoksičan. Ispitivanja karcinogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na

plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s LIFMIORom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

LIFMIOR nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na temelju AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev klorid
L-argininklorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.

LIFMIOR se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. LIFMIOR treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena brizgalica (MYCLIC) koja sadrži napunjenu štrcaljku LIFMIORa. Štrcaljka u brizgalici napravljena je od prozirnog stakla tipa I s iglom od nehrđajućeg čelika od 27G, gumenim pokrovom za iglu i plastičnim klipom. Pokrov za iglu napunjene brizgalice sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Vidjeti dio 4.4.

Kutije sadrže 2, 4, ili 12 napunjenih brizgalica LIFMIORa s 2, 4 ili 12 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije injekcije: LIFMIOR napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 15 do 30 minuta). Pokrov za iglu se ne smije ukloniti prilikom čekanja da

napunjena brizgalica dosegne sobnu temperaturu. Pogledom na prozorčić za provjeru izgleda otopine, otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati male prozirne ili bijele dijelove proteina.

Iscrpne upute za primjenu navedene su u uputi o lijeku, u dijelu 7 "Uporaba napunjene brizgalice MYCLIC za ubrizgavanje LIFMIORa".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LIFMIOR 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 10 mg etanercepta. Pripremljena otopina sadrži 10 mg/ml etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor ljudskog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO). Etanercept je dimer kimeričkog proteina koji se dobiva genetičkim inženjerstvom – fuzijom ekstrakulane domene receptora-2 ljudskog čimbenika nekroze tumora za ligande (TNFR2/p75) s Fc domnom ljudskog IgG1. Ta Fc komponenta sadrži spojno mjesto, regije CH₂ i CH₃, ali ne i regiju CH₁ IgG1. Etanercept se sastoji od 934 aminokiseline i ima prividnu molekularnu masu od otprilike 150 kilodaltona. Specifična aktivnost etanercepta iznosi 1,7x10⁶ jedinica/mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijeli. Otapalo je bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece od navršene 2 godine i adolescenata u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršene 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršene 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

LIFMIOR nije ispitan u djece mlađe od 2 godine.

Plak psorijaza dječje dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije adekvatno kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje LIFMIORom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i

liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe LIFMIORom treba dati Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Doziranje

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Ovaj oblik lijeka od 10 mg namijenjen je pedijatrijskim bolesnicima kojima je propisana doza od 10 mg ili manja. Svaku bočicu LIFMIORa od 10 mg treba uporabiti jednokratno u samo jednom bolesniku, a ostatak sadržaja bočice treba baciti.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjeno dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika u kojih nije postignut odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje LIFMIORom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena LIFMIORa u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

LIFMIOR se primjenjuje supkutanom injekcijom. Prije primjene LIFMIOR prašak za otopinu mora se rekonstituirati u 1 ml otapala (vidjeti dio 6.6).

Iscrpe upute za pripremu i primjenu rekonstituiranih bočica LIFMIORa navedene su u uputi o lijeku, u dijelu 7. "Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa".

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepsa.

Liječenje LIFMIORom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških medicinskih proizvoda, zaštitni znak i broj serije primijenjenog proizvoda treba uredno evidentirati (ili navesti) u bolesničkom kartonu.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja LIFMIORom, vodeći računa o tome da srednja vrijednost poluvremena eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri primjeni LIFMIORa primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja LIFMIORom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena LIFMIORa mora se prekinuti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju LIFMIORom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih LIFMIORom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije LIFMIORom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu s upozorenjima za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebice u bolesnika koji su teški bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju LIFMIORom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene LIFMIORa, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije LIFMIORom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja LIFMIORom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući LIFMIOR. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije LIFMIORom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja LIFMIORa bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika

koji razviju HBV infekciju, terapiju LIFMIORom treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali LIFMIOR. LIFMIOR se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobna primjena LIFMIORa i anakinre povezana je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom LIFMIORom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena LIFMIORa i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORa rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom LIFMIORa. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije mora se odmah obustaviti terapija LIFMIORom i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši LIFMIOR, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zloćudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje LIFMIORom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zloćudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi raznih zloćudnih bolesti (uključujući karcinome pluća i limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontrolnom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, visokoaktivnom upalnom bolešću, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zloćudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a.

Potreban je oprez kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zloćudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mladim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući LIFMIOR (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zloćudnih bolesti, uključujući rijetke zloćudne bolesti tipično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima-TNF-a, uključujući LIFMIOR. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih LIFMIORom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja LIFMIORa primijećeno je više slučajeva NMSC u bolesnika koji su dobivali LIFMIOR u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s LIFMIORom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju LIFMIOR. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritismom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritismom koji su primali LIFMIOR mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali LIFMIOR. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje LIFMIORom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih LIFMIORom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju LIFMIORom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja LIFMIORom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletnu kliničku sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje LIFMIORa mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih LIFMIORom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja LIFMIORa u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja LIFMIORa osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije LIFMIORa i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil LIFMIORa davanog u kombinaciji s metoteksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s LIFMIORom, odnosno samo s metoteksatom.

Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene LIFMIORa u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena LIFMIORa u kombinaciji s drugom sistemskom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje jetre ili bubrega

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja LIFMIORa bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali LIFMIOR nakon stavljanja u promatranje zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih posredujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika s poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene LIFMIORa u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih LIFMIORom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih LIFMIORom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa LIFMIOR nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih LIFMIORom nakon 6 mjeseci bila je znatno viša. Dakle, LIFMIOR se ne smije primjenjivati u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju LIFMIOR u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem su 89 odraslih bolesnika liječeno LIFMIORom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je LIFMIOR učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zloćudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni LIFMIORom u odnosu na kontrolnu skupinu. LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja LIFMIORa bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidijabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne popultacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali LIFMIOR, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje LIFMIORom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Upalne bolesti crijeva i uveitis u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA)
Bilo je prijava pojave upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s JIA liječenih LIFMIORom (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni LIFMIORom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo LIFMIORom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da su bolesnici liječeni LIFMIORom i anakinrom imali povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo LIFMIORom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija LIFMIORa i anakinroma povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i LIFMIORa rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojem je dodan LIFMIOR, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajno sniženje srednje vrijednosti broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo LIFMIORom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene LIFMIORa i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene LIFMIORa s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ili metotreksatom. Za sažeto cijepljenje vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja LIFMIORom i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novorođene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu (n=370) tijekom prvog tromjesečja s trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a (n=164), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% IC: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanijih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće (n=425) i žena izloženih nebiološkim lijekovima (n=3 497), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke

i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene LIFMIORom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze LIFMIORa obično se ne preporučuje.

Dojenje

Nakon supkutane primjene etanercept se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Za vrijeme laktacije u štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mladunčadi. Budući da se imunoglobulini, zajedno s mnogim lijekovima, izlučuju u mlijeko liječenih žena, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom LIFMIOR, razmatrajući u obzir korist dojenja za dijete i koristi liječenja za ženu.

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima nisu provedena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom.

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika (pogledati u nastavku Nuspojave u odraslih bolesnika). U sljedećim se uloncima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do 18 godina, općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti u ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (također vidjeti dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i postoperativne infekcije rana.

Tijekom ispitivanja na pedijatrijskim bolesnicima s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja LIFMIORa u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produženo liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima LIFMIORa u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji zabilježeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su primali LIFMIOR tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva i uveitisa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom koji su liječeni LIFMIORom, uključujući i vrlo mali broj slučajeva ponovnog javljanja nuspojave nakon ponovne primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana na 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primijećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima na odraslim bolesnicima s plak psorijazom.

Odrasla populacija

Nuspojave u odraslih bolesnika

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), alergijske reakcije, razvoj autoimuniteta, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene LIFMIORa također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je LIFMIOR, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih LIFMIORom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno opasnih infekcija i sepsu. Za vrijeme primjene LIFMIORa također su prijavljeni slučajevi različitih autoimunih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene LIFMIORa rijetko su zabilježeni slučajevi središnje demijelinizacije dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja sličnih lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitaru infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Imunotifagična hemofagocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotutijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava				Slučajevi demijelinizacije s akutnim ili kroničnim napadajima, uključujući multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus, eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto četrdeset devet (129) novih zloćudnih bolesti različitih vrsta zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih LIFMIORom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zloćudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koje su uključivale 240 LIFMIORom liječenih bolesnika sa psorijatičkim artritismom. Šest zloćudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima trajanja dužeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih LIFMIORom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zloćudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

U 7416 bolesnika liječenih LIFMIORom u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze, zabilježeno je 18 limfoma.

Razne zloćudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja LIFMIORa u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali LIFMIOR uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Srednja vrijednost trajanja bila je od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali LIFMIOR i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih LIFMIORom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebo liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebo kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih LIFMIORom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apsces (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, protijev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo LIFMIORom, samo metotreksatom ili LIFMIORom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija LIFMIORa s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih LIFMIORom i onih koji su primali placebo u placebo kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih LIFMIORom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima kod psorijatičkog artritisa u jednom je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija). Ozbiljne infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene LIFMIORa. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja LIFMIORom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje LIFMIORom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s LIFMIORom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije listeriju i legionelu) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanika koji su dobivali LIFMIOR. Stopa prilagođena izloženosti iznosila je 0,06 događaja u 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina prijava sa smrtnim ishodom

zabilježena je u bolesnika s pneumocističnom pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima LIFMIORom (11%), nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNK bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s Crithidia luciliae (3% bolesnika koji su primali LIFMIOR u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih LIFMIORom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja LIFMIORom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, u kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom sličan lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno LIFMIOR i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo LIFMIORom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$). Tijekom neutropenije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Vidjeti gore Sažetak sigurnosnog profila.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m² primijenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m² primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg LIFMIORa supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za LIFMIOR nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora α (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika sa psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice, vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije zahvaćena bolešću. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su proupalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno posjeduju vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeru pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veću afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spajnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produžuje poluvrijeme eliminacije iz serumu.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobova u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz tri ispitivanja s juvenilnim idiopatskim artritisom, jednim ispitivanjem u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, četiri ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom i četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom

Sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom koja su imala različite pojavne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat.

Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona ($<0,2$ mg/kg na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) LIFMIORa supkutano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju LIFMIOR ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30 definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje tri od šest i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokretljivosti, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na LIFMIORu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je 116 dana za bolesnike koji su primili LIFMIOR i 28 dana za bolesnike koji su primali placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na LIFMIORu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključivanja) nastavilo je primati LIFMIOR do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene LIFMIORa kao monoterapije ($n=103$), LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom ($n=294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n=197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritismom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju na jednoj skupini 60 bolesnika s oligoartritismom produljenog trajanja (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritismom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 22 bolesnika s psorijatičnim artritismom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno LIFMIORom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije LIFMIORom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije LIFMIORom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci prekida primjene ili smanjenja preporučene doze LIFMIORa nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost LIFMIORa procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju na 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12).

Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječje dobi nakon 12 tjedana

	LIFMIOR 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. $p < 0,0001$ u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su LIFMIOR 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, znatno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placeboom ušlo je u recidiv bolesti (npr. odgovor PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s LIFMIORom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja sigurnost primjene i djelotvornost LIFMIORa u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojemu su djelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s LIFMIORom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost LIFMIORa ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Supkutano su primijenjene doze LIFMIORa od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa, mjenog prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR)

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih LIFMIORom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placeboom (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: LIFMIOR 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ LIFMIOR u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

Oko 15% bolesnika koji su primali LIFMIOR postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali LIFMIOR klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupine koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. LIFMIOR se pokazao znatno uspješnijim od placeba u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3

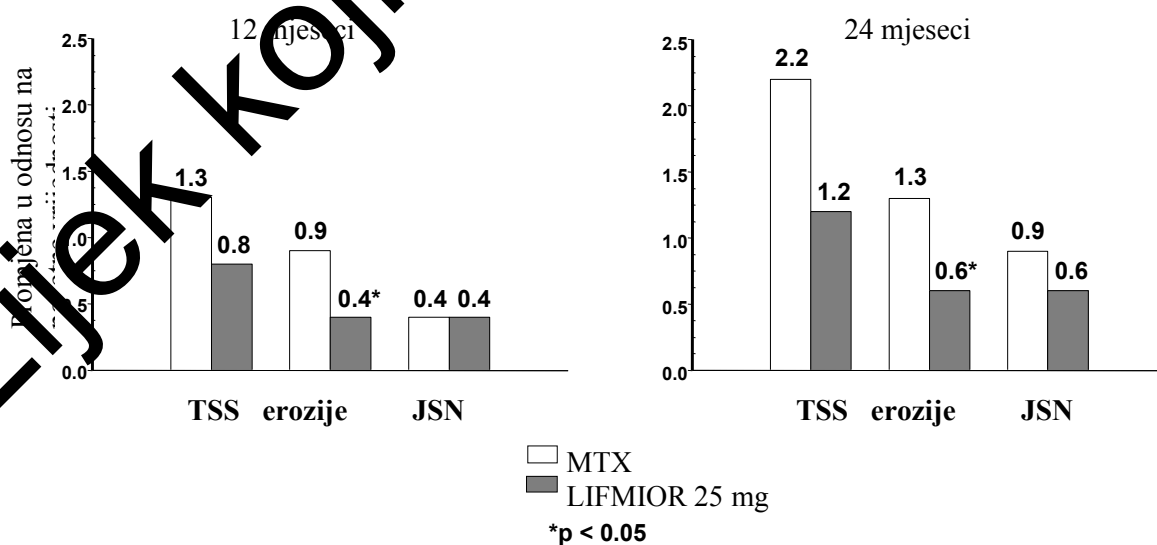
mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih LIFMIORom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja LIFMIORom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja LIFMIORom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali LIFMIOR bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali LIFMIOR bez prekida.

Djelotvornost LIFMIORa uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (<3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg LIFMIORa, supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja LIFMIORa u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti sa srednjom vrijednosti ocjene na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom LIFMIORa od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ukupne ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score - TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score - JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg LIFMIORa imala je znatno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, LIFMIOR u dozi od 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Radiološke ocjene TSS i JSN između metotreksata i LIFMIORa 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba LIFMIORa s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godin



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA liječenih samo LIFMIORom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze

20 mg) te kombinacijom LIFMIORa i metotreksata primijenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom LIFMIORa i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s LIFMIORom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Rezultati kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba LIFMIORa prema metotreksatu i prema LIFMIORu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + metotreksat (n = 223)
ACR odgovori^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,8% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi u 52. tjednu ^b	3,0	3,3	2,3 †,ϕ
Remisija ^c	14%	11%	37% †,ϕ
HAQ			
Na početku	1,7	1,7	1,8
52. tjedan	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

^a Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

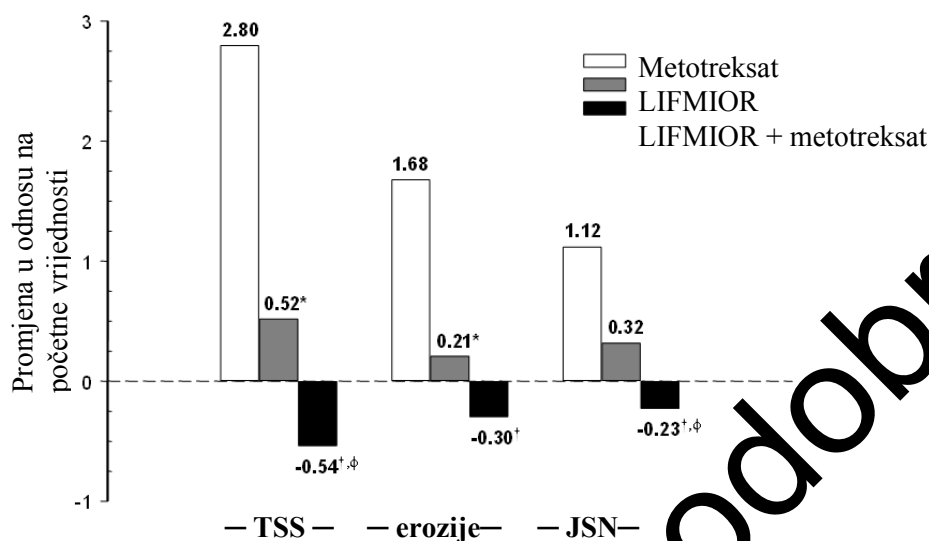
^b Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.

^c Remisija je definirana kao DAS <1,6.

p-vrijednosti za usporedbu parova: † = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na metotreksat; ϕ = p<0,05 za usporedbu LIFMIOR + metotreksat u odnosu na LIFMIOR.

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s LIFMIORom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba LIFMIOR-a prema metotreksatom i LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIORa s metotreksatom, [†] = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIOR + metotrexat u odnosu na metotrexat i ^φ = $p < 0,05$ za usporedbu LIFMIOR + metotrexat u odnosu na LIFMIOR.

Također je primijećena značajna prednost LIFMIORa u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s LIFMIORom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za LIFMIOR kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije LIFMIORa s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo LIFMIOR ili koja je uzimala samo metotrexat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između LIFMIORa u monoterapiji i metotrexata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg LIFMIORa (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg LIFMIORa jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti za dva režima liječenja LIFMIORom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (neinferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena LIFMIORa u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom

dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da se mogao procijeniti odgovor na svaki od 3 glavna raspoloživa sistemska lijeka.

Djelotvornost LIFMIORa u odnosu na druge sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila procijenjena u ispitivanjima koja su izravno uspoređivala LIFMIOR s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene LIFMIORa procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 bilo je ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi od ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg LIFMIORa (n=57) ili placebo (n=55) dva puta tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na početku. LIFMIOR je primijenjen u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg dva puta tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze LIFMIORa. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u skupini koja je primala placebo započeli su liječenje LIFMIORom na maskirani način (25 mg dva puta tjedno), a bolesnici u skupinama liječenima aktivnom terapijom nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali LIFMIOR u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu studije primali 25 mg LIFMIORa dva puta tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su LIFMIOR u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali LIFMIOR u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena LIFMIORom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u skupini liječenoj LIFMIORom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini koja je primala placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo n = 166 tj. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 tj. 12	----LIFMIOR----		Placebo n = 46 tj. 12	----LIFMIOR----		
		25 mg 2xtj. n = 162 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 162 tj. 24a	25 mg 2xtj. n = 164 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 164 tj. 24a		25 mg 2xtj. n = 196 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 196 tj. 12		50 mg 1xtj. n = 96 tj. 12	50 mg 1xtj. n = 90 tj. 24a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , bez promjen a ili gotovo bez promjen a	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

*p≤0,0001 u usporedbi s placebom

A. Nisu rađene statističke usporedbe s placebom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati LIFMIOR 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatološka statička globalna procjena (Dermatologist Static Global Assessment). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na ljestvici od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali LIFMIOR zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. rebound) (PASI ≥150% u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vraćali s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primijećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježen su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene LIFMIORa u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala LIFMIOR dozi od 50 mg dva puta tjedno pa je njihova doza LIFMIORa snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dva puta tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dva puta tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena LIFMIORom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (78%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (2%) (p<0,0001). Za bolesnike koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati s time da je 71% bolesnika postiglo PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se LIFMIOR primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene bila je usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na LIFMIOR

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% za osobe s reumatoidnim artritisa, 7,5% za osobe s psorijatičnim artritisa, 2% za osobe s ankilozantnim spondilitisom, 7% za osobe s psorijazom, 9,7% za osobe s psorijazom dječje dobi i 4,8% za osobe s juvenilnim idiopatskim artritisa.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugotrajnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritisa i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivale su se enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i neadekvatni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem funkcije jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisa

U ispitivanju LIFMIORa u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisa 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg LIFMIORa/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisa.

Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlada djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Srednje vrijednosti najnižih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do

2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te srednje vrijednosti koncentracija u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te srednje vrijednosti koncentracija bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

Odrasli

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Srednja vrijednost maksimalnih serumskih koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze LIFMIORa od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, a površina ispod krivulje iznosa je $235 \pm 96,6$ µg•h/ml.

Profili srednje vrijednosti koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene LIFMIORa u dozi od 50 mg jednom tjedno (n=21) naspram primjene LIFMIORa u dozi od 25 mg dva puta tjedno (n=16) iznosili su C_{max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mg•h/l naspram 316 mg•h/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca, pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekvivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 466 µg•h/ml za LIFMIOR od 50 mg jednom tjedno (N= 154) i 474 µg•h/ml za LIFMIOR od 25 mg dva puta tjedno (N= 148).

Distribucija

Odnos koncentracija etanercepta – vrijeme opisuje eksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritismom klirens iznosi oko 0,11 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika LIFMIORa u bolesnika s reumatoidnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

5.2. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja ograničava dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da LIFMIOR nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s LIFMIORom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

LIFMIOR nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U LIFMIORa nije zabilježena toksičnost koja ograničava dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno,

tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak
manitol (E421)
saharoza
trometamol

Otapalo
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek pripremljen za primjenu treba odmah primijeniti. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u trajanju od 6 sati na temperaturi do 25°C nakon rekonstitucije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzivati.

LIFMIOR se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. LIFMIOR treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla (4 ml, staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom kapicom. LIFMIOR se pakira s napunjenim štrcaljkama koje sadrže vodu za injekcije. Štrcaljke su od stakla tipa I.

Kutije sadrže 4 bočice LIFMIORa sa 4 napunjene štrcaljke koje sadrže vodu za injekcije, 4 igle, 4 mostića za bočice i 8 jastučića natopljenih alkoholom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije primjene LIFMIOR se priprema s 1 ml vode za injekcije i primjenjuje supkutanom injekcijom. Otopina bi trebala biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica. Moguće je da u bočici ostane nešto bijele pjene – to je normalno. LIFMIOR se ne smije primijeniti ako se sav prašak u bočici ne otopi unutar 10 minuta. Ponovite postupak s novom bočicom.

Iscrpne upute za pripremu i primjenu rekonstituiranih bočica LIFMIORa navedene su u uputi o lijeku, u dijelu 7 “Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIOR-a”.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1165/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVAR I
PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUSTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Njemačka

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irska

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgija

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu država EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP,) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat

primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti konačni edukacijski materijal s regulatornim tijelom u toj državi članici, koji obuhvaća informacije koje su pružene svim zdravstvenim radnicima od kojih se očekuje da propisuju lijek, a koje se odnose na ispravnu i sigurnu primjenu napunjenih brizgalica i Karticu s upozorenjima za bolesnika, koja se daje bolesnicima koji koriste LIFMIOR.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- vodič za obuku koji olakšava osposobljavanje bolesnika za sigurnu primjenu napunjene brizgalice
- pokaznu napravu bez igle
- materijale s uputama koji se dijele bolesnicima

Kartica s upozorenjima za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente za bolesnike koji se liječe lijekom LIFMIOR:

- rizik od oportunističkih infekcija i tuberkuloze (TBC)
- rizik od kongestivnog zatajenja srca.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI - EU/1/16/1165/002-004

1. NAZIV LIJEKA

LIFMIOR 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica LIFMIORa sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci u LIFMIORu su:
Prašak: manitol, saharoza, trometamol.
Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

4 bočice s praškom
4 napunjene štrcaljke s 1 ml otapala
4 igle od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje
4 nastavka za bočicu
8 jastučića natopljenih alkoholom

8 bočica s praškom
8 napunjenih štrcaljki s 1 ml otapala
8 igli od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje
8 nastavaka za bočicu
16 jastučića natopljenih alkoholom

24 bočice s praškom
24 napunjene štrcaljke s 1 ml otapala
24 igle od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje
24 nastavka za bočicu
48 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Za ostale podatke o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Nakon pripreme otopine LIFMIORa, preporučuje se odmah je primijeniti (unutar najviše 6 sati).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

LIFMIOR 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE– EU/1/16/1165/002-004

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LIFMIOR 25 mg prašak za injekciju
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I/ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NA NALJEPNICI ŠTRCALJKE– EU/1/16/1165/002-004

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za LIFMIOR
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml vode za injekcije

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI – (Napunjena štrcaljka od 25 mg) – EU/1/16/1165/005-007****1. NAZIV LIJEKA**

LIFMIOR 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka LIFMIORa sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci u LIFMIORu su:
saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4 napunjene štrcaljke
4 jastučića natopljenih alkoholom

8 napunjenih štrcaljki
8 jastučića natopljenih alkoholom

24 napunjene štrcaljke
24 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN UPUTE (E) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutanu primjenu.

Savjet za ubrizgavanje:

Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

Ubrizgajte sporo, pod kutom od 45° do 90° u odnosu na kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za ostale podatke o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA I/ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

LIFMIOR 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE - (Napunjena štrcaljka od 25 mg) –
EU/1/16/1165/005-007

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LIFMIOR 25 mg injekcija
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI POZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI – (Napunjena štrcaljka od 50 mg) – EU/1/16/1165/008-010

1. NAZIV LIJEKA

LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka LIFMIORa sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci u LIFMIORu su:
saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2 napunjene štrcaljke

2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene štrcaljke

4 jastučića natopljenih alkoholom

12 napunjenih štrcaljki

12 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN UPUTE (E) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Savjet za ubrizgavanje:

Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

Ubrizgajte sporo, pod kutom od 45° do 90° u odnosu na kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za ostale podatke o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA I/ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

LIFMIOR 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE - (Napunjena štrcaljka od 50 mg) –
EU/1/16/1165/008-010**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LIFMIOR 50 mg injekcija
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI – (Napunjena brizgalica od 50 mg) – EU/1/16/1165/011-013****1. NAZIV LIJEKA**

LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica LIFMIORa sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci u LIFMIORu su:
saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (MYCLIC)

2 napunjene brizgalice MYCLIC
2 jastučića natopljenih alkoholom

4 napunjene brizgalice MYCLIC
4 jastučića natopljenih alkoholom

12 napunjenih brizgalica MYCLIC
12 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN UPUTE (E) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Savjet za ulazgavanje:
Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izladio iz hladnjaka).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za ostale podatke o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA I/ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

LIFMIOR 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI - (Napunjena brizgalica od 50 mg) –
EU/1/16/1165/011-013

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/1 ml

6. DRUGO

Napunjena brizgalica MFC-10

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI (Za pedijatrijsku uporabu) – EU/1/16/1165/001

1. NAZIV LIJEKA

LIFMIOR 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica LIFMIORa sadrži 10 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci u LIFMIORu su:

Prašak: manitol, saharoza, trometamol.

Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

4 bočice s praškom

4 napunjene štrcaljke s 1 ml otapala

4 igle od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje

4 nastavka za bočicu

8 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte upute o lijeku.

Supkutana primjena

Bočica od 10 mg namijenjena je djeci kojoj je propisana doza od 10 mg ili niža. Slijedite upute koje je dao liječnik.

Jedna bočica smije se uporabiti samo za jednu dozu u jednog bolesnika, a preostala otopina mora se baciti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Za ostale podatke o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Nakon pripreme otopine LIFMIORa, preporučuje se odmah je primijeniti (unutar najviše 6 sati).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1165/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

LIFMIOR 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE - (za pedijatrijsku primjenu) - EU/1/16/1165/001

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LIFMIOR 10 mg prašak za injekciju
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I/ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI ŠTRCALJKE - (za pedijatrijsku primjenu) - EU/1/16/1165/001

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za LIFMIOR
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml vode za injekcije

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

LIFMIOR 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju etanercept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu (obje strane) prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja LIFMIORom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 dijelova:

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR
3. Kako primjenjivati LIFMIOR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LIFMIOR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za pripremu i primjenu injekcija LIFMIOR (vidjeti na poleđini)

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi

LIFMIOR je lijek napravljen od dvije ljudske bjelančevine. Koči aktivnost druge bjelančevine koja u tijelu uzrokuje upalu. LIFMIOR smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) LIFMIOR se može primijeniti za liječenje: umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa**, **psorijatičnog artritisa**, teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** - svakom od tih slučajeva, LIFMIOR se primjenjuje kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju **reumatoidnog artritisa** LIFMIOR se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se LIFMIOR primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, LIFMIOR može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika sa **psorijatičnim artritisom** koji zahvaća više zglobova LIFMIOR može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. LIFMIOR može usporiti napredovanje strukturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

LIFMIOR se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR

Nemojte primjenjivati LIFMIOR

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak LIFMIORa (naveden u dijelu 6). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svome liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Ako niste sigurni obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete LIFMIOR.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/kirurški zahvat:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje LIFMIORom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraća ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/vraćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati LIFMIOR.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni LIFMIORom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju LIFMIORom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici s upozorenjima za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete Vašem liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite Vašeg liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi

ili dijete započnete liječenje LIFMIORom. Liječenje LIFMIORom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Lifmior.

- **Hepatitis C:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje LIFMIORom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja LIFMIORom.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježničke moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje LIFMIORom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene LIFMIORA.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje LIFMIORom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici sa teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju duže vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni LIFMIORom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni LIFMIORom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Neki od bolesnika koji su primali LIFMIOR razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili praskine na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svojeg liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene LIFMIORA. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Zloporaba alkohola:** LIFMIOR se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Lijekovi za liječenje šećerne bolesti:** recite svojem liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja LIFMIORom uzimati manju količinu lijeka za liječenje šećerne bolesti.

Djeca i adolescenti

- **Cijepljenja:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije negoli se započne liječenje LIFMIORom. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja LIFMIORom. Prije nego li Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.
- **Upalna bolest crijeva:** prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva u bolesnika s juvenilnim idopatskim artritisom liječenih LIFMIORom. Obavijestite svojeg liječnika ako dijete razvije bilo kakve bolove ili grčeve u trbuhu, proljev, izgubi na težini ili uočite krv u stolici.

LIFMIOR se ne bi smio primjenjivati u djece s poliartrikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i LIFMIOR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Niti Vi ni dijete ne biste smjeli primjenjivati LIFMIOR s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite LIFMIOR tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila LIFMIOR u usporedbi s majkama koje nisu primile LIFMIOR ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala LIFMIOR tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizici za Vaše dijete. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi LIFMIORa tijekom trudnoće (za više informacija vidjeti dio 2, "Cijepljenje").

Žene koje primaju LIFMIOR ne bi smjele dojit, budući da LIFMIOR prelazi u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena LIFMIORa utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati LIFMIOR

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje LIFMIORa prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 50 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene LIFMIORa.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, može se davati 50 mg dva puta tjedno 12 tjedana, nakon čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati LIFMIOR i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako LIFMIOR nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Za poliartrikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršanih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršanih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako LIFMIOR ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Način i put primjene

LIFMIOR se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

LIFMIOR se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Prije primjene prašak se mora otopiti. **Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati LIFMIOR nalaze se u dijelu 7, „Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa“.** Nemojte miješati otopinu LIFMIORa niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti LIFMIOR.

Ako primijenite više LIFMIORa nego što ste trebali

Ako ste primijenili više LIFMIORa nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti LIFMIOR

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebete je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom LIFMIORa uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati LIFMIOR

Nakon prestanka primjene LIFMIORa simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4.3.3. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem LIFMIORa. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala

- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na LIFMIOR, stoga je potrebno odmah zatražiti pomoć liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi **zatajenja srca** ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu), kao što su bol, svrbež, slabost i poremećaji disanja, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu biti smrtonosna). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite svome liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave LIFMIORa uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje). Reakcije na mjestu primjene injekcije (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često). U nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu prethodne primjene injekcije.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj neutrofila (vrste bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima u krvi je česta).

- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istovremeno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novonastalo pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati osip produženog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji se liječe još metotreksatom, učestalost je manje često), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća je manje često.
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom na koži).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava, navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LIFMIOR

Lijek čuvajte izvan pogleda djece.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ i EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Prije pripreme LIFMIOR otopine, LIFMIOR se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak.

LIFMIOR treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Preporučuje se zabilježiti datum kada je LIFMIOR izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega LIFMIOR treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Nakon pripreme otopine LIFMIORa, preporučuje se odmah je primijeniti. Međutim, otopina se može primijeniti i do 6 sati po pripremi, ako je čuvana na temperaturi do 25°C.

Nemojte primijeniti otopinu ako primijetite da nije bistra ili da sadrži čestice. Otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica.

Pažljivo zbrinite preostalu otopinu LIFMIORa koja nije bila ubrizgana u roku od 6 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LIFMIOR sadrži

Djelatna tvar LIFMIORa je etanercept. Jedna bočica LIFMIORa 25 mg sadrži 25 mg etanercepta.

Drugi sastojci su:

Prašak: manitol (E421), saharoza i trometamol

Otapalo: voda za injekcije

Kako LIFMIOR izgleda i sadržaj pakiranja

LIFMIOR 25 mg dostupan je kao bijeli prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 4, 8, ili 24 jednodoznih bočica, 4, 8 ili 24 napunjenih štrcaljki koji sadrže vodu za injekcije, 4, 8 ili 24 igala, 4, 8 ili 24 nastavaka za bočicu i 8, 16 ili 48 jastučica s otopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 EE . spol s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenska Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67055775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za
lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za pripremu i primjenu injekcije LIFMIORA

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

- a. Uvod
- b. Priprema za injekciju
- c. Priprema doze LIFMIORa za injekciju
- d. Dodavanje otapala
- e. Izvlačenje otopine LIFMIORa iz bočice
- f. Postavljanje igle na štrcaljku
- g. Odabir mjesta uboda
- h. Priprema mjesta uboda i ubrizgavanje otopine LIFMIORa
- i. Odlaganje uporabljenog pribora

a. Uvod

Sljedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcija LIFMIORa. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će vam pravilnu tehniku samoubrizgavanja ili ubrizgavanja djetetu. Nemojte pokušavati dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako injekciju pripremiti i dati.

Ovu injekciju se ne smije miješati niti s jednim drugim lijekom.

b. Priprema za injekciju

- Temeljito operite ruke.
- Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu.
- Podložak za dozu mora sadržavati dolje navedene predmete. (Ako ne, nemojte koristiti podložak za dozu i obratite se svom ljekarniku). Upotrebljavajte samo one predmete koji su nabrojani. **NE upotrebljavajte** neku drugu štrcaljku.
 - 1 LIFMIOR bočica
 - 1 napunjena štrcaljka s prozirnim, bezbojnim otapalom (voda za injekcije)
 - 1 igla
 - 1 nastavak za bočicu
 - 2 jastučića natopljen alkoholom
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici bočice i naljepnici štrcaljke. Ne smijete ih koristiti nakon isteka navedenog mjeseca i godine.

c. Priprema doze LIFMIORa za injekciju

- Izvadite predmete koji se nalaze u podlošku.
- Uklonite plastični poklopac s bočice LIFMIORa (vidjeti sliku 1). **NE uklanjajte** sivi čep i aluminijski poklopac vrha bočice.

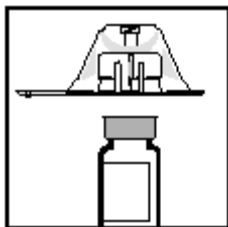
Slika 1



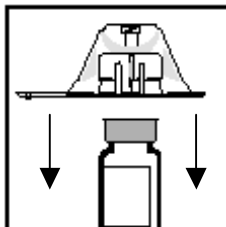
- Upotrijebite novi jastučić natopljen alkoholom za brisanje sivog čepa na bočici LIFMIORa. Nakon čišćenja, ne dodirujte čep rukama i nemojte dopustiti da dodiruje druge površine.
- Postavite bočicu uspravno na čistu, ravnu površinu.
- Uklonite papirnati omot s pakiranja nastavka za bočicu.

- Dok je nastavak za bočicu još u plastičnom pakiranju, postavite ga na vrh bočice LIFMIORa tako da šiljak nastavka za bočicu bude iznad središta odignutog kruga na gornjoj površini čepa bočice (vidjeti sliku 2).
- Jednom rukom čvrsto držite bočicu na ravnoj površini. Drugom rukom **ČVRSTO** pritisnite nastavak za bočicu **PREMA DOLJE** dok ne osjetite da je šiljak nastavka probio čep bočice i **OSJETITE I ČUJETE DA SE OBRUB NASTAVKA ČVRSTO SPOJIO S BOČICOM** (vidjeti sliku 3). **NEMOJTE** pritiskati nastavak pod kutom (vidjeti sliku 4). Važno je da šiljak nastavka za bočicu potpuno probije čep bočice.

Slika 2.

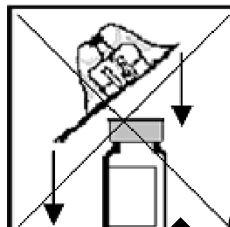


Slika 3.



ISPRAVNO

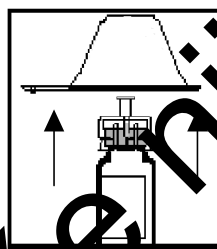
Slika 4.



NEISPRAVNO

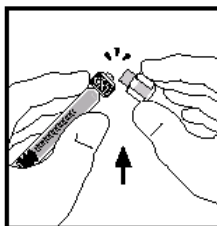
- Dok držite bočicu u jednoj ruci, uklonite plastično pakiranje s nastavka za bočicu (vidjeti sliku 5).

Slika 5.



- Uklonite zaštitni pokrov s vrha štrcaljke tako što ćete slomiti bijeli poklopac duž perforacijske crte. To ćete učiniti tako što ćete držeci vrat bijelog poklopca drugom rukom uhvatiti kraj bijelog poklopca i saviti ga prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 6). **NEMOJTE ukloniti bijeli vrat koji ostaje na štrcaljki.**

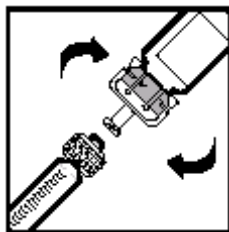
Slika 6



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je već slomljena duž perforacijske crte. Počnite ponovno s drugim podloškom za dozu.

- Držeći štrcaljku za stakleno tijelo (ne za bijeli vrat) jednom rukom, a nastavak za bočicu (ne bočicu) drugom, spojite štrcaljku s nastavkom za bočicu tako što ćete uvesti vršak u otvor i zakrenuti ga u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojen (vidjeti sliku 7).

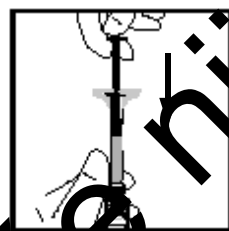
Slika 7



d. Dodavanje otapala

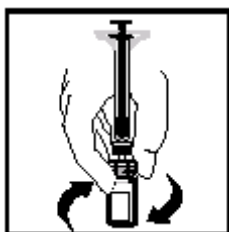
- Držeći bočicu uspravno na ravnoj površini, IZRAZITO POLAKO potiskujte klip, svaki put dok sva količina otapala ne bude u bočici. Tako će se smanjiti stvaranje pjene (puno mjehurića) (vidjeti sliku 8).
- Nakon dodavanja otapala lijeku LIFMIOR, klip se može sam povući prema gore. To je zbog tlaka zraka i ne treba se oko toga zabrinjavati.

Slika 8



- Dok je štrcaljka i dalje spojena, nježno kružnim pokretima zavrtite bočicu nekoliko puta kako bi se prašak otopio (vidjeti sliku 9). **NEMOJTE** tresti bočicu. Pričekajte da se prašak otopi (obično manje od 10 minuta). Otopina treba biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica i čestica. Moguće je da u bočici ostane nešto bijele pjene – to je normalno. LIFMIOR se **NE SMIJE** primijeniti ako se sav prašak u bočici nije otopio u roku od 10 minuta. Ponovite postupak s drugim podloškom za dozu.

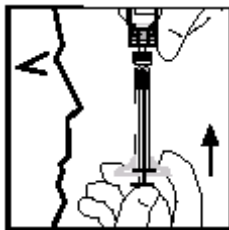
Slika 9



e. Izvlačenje otopine LIFMIORa iz bočice

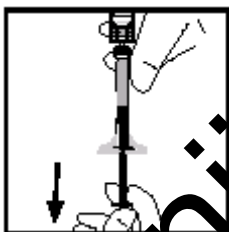
- Dok je štrcaljka još spojena s bočicom i nastavkom za bočicu, držite bočicu okrenutom naopako u razini očiju. Potisnite klip do kraja u štrcaljku (vidjeti sliku 10).

Slika 10



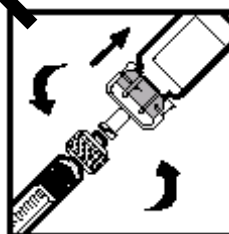
- Potom polako povlačite klip van kako biste uvukli otopinu u štrcaljku (vidjeti sliku 11). Za odrasle bolesnike izvucite cijeli sadržaj bočice. Za djecu izvucite samo dio otopine prema uputi djetetovog liječnika. Nakon što se izvukli LIFMIOR iz bočice, u štrcaljki može preostati nešto zraka. Ne brinite, jer ćete istisnuti taj zrak u sljedećem koraku.

Slika 11



- Držeći bočicu naopako, odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (vidjeti sliku 12).

Slika 12



- Postavite napunjenu štrcaljku na čistu, ravnu površinu. Pazite da vršak ne dodirne nikakvu površinu. Pazite da ne potisnete klip.

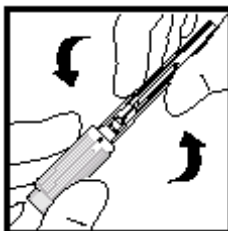
(Napomena: Nakon što se završili s ovim koracima, u bočici može preostati mala količina otopine. To je normalno.)

f. Postavljanje igle na štrcaljku

- Igla se nalazi u plastičnom spremniku kako bi bila sterilna.
- Da biste otvorili taj plastični spremnik, jednom rukom uhvatite kratki, široki kraj. Drugom rukom uhvatite dulji dio spremnika.

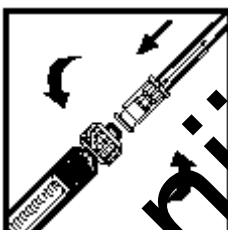
- Da biste slomili spoj, savijte veći kraj prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 13).

Slika 13



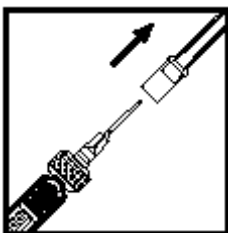
- Nakon što prelomite spoj, izvucite kratki široki kraj iz plastičnog spremnika.
- Igla će ostati u dugačkom dijelu pakiranja.
- Držeći iglu i spremnik u jednoj ruci, uzmite štrcaljku i uvedite vrh štrcaljke u otvor igle.
- Spojite štrcaljku s iglom tako što ćete je zakretati u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojena (vidjeti sliku 14).

Slika 14



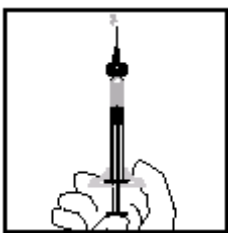
- Uklonite pokrov igle tako što ćete ga čvrstim potezom ravno povući sa štrcaljke, pazeći pritom da ne dodirnete iglu i da igla ne dodirne nikakvu drugu površinu (vidjeti sliku 15). Pazite da ne savijate pokrov dok ga uklanjate da ne ošteti igla.

Slika 15



- Držeći štrcaljku usmjerenu prema gore, uklonite mjehuriće zraka tako što ćete polako potisnuti klip sve dok ne istisnete zrak (vidjeti sliku 16).

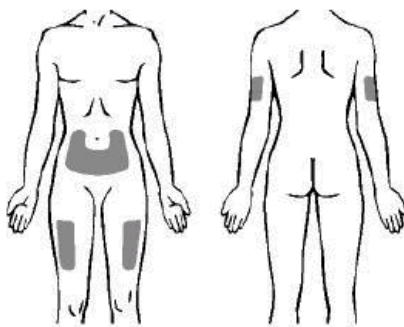
Slika 16



g. Odabir mjesta uboda

- Tri preporučena mjesta za injekciju za LIFMIOR uključuju: (1) prednju stranu sredine natkoljenice; (2) trbuh, s iznimkom područja u krugu 5 cm oko pupka; te (3) vanjsku stranu nadlaktice (vidjeti sliku 17). Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.

Slika 17

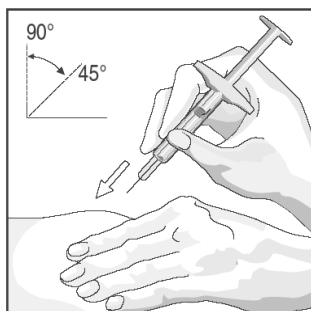


- Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mjesta uboda. Injekciju **NEMOJTE** davati na mjestu gdje je koža osjetljiva, ima modrice, ili je crvena ili otvrdnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilježki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno).
- Ako Vi ili dijete imate psorijazu, pokušajte izbjeći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože (“psoriatične kožne lezije”).

h. Priprema mjesta uboda i ubrizgavanje otopine LIFMIORa

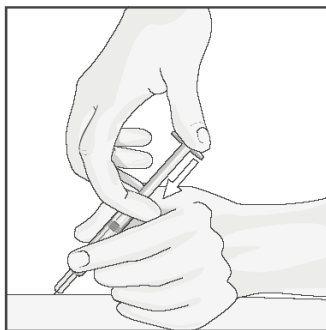
- Obrišite mjesto uboda gdje će se ubrizgati LIFMIOR jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretom. **NEMOJTE** dirati to područje ponovo prije davanja injekcije.
- Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrikalicu poput olovke.
- Brzim, kratkim pokretom ubodite iglom kroz kožu pod kutom između 45° i 90° (vidjeti sliku 18). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji Vama ili djetetu najviše odgovara. Pripazite da ne gurate iglu kroz kožu prebrzo ili prevelikom snagom.

Slika 18



- Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Slobodnom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste **sporo** i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (vidjeti sliku 19).

Slika 19



- Kada je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena.
- Na mjestu davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi pritisnite komadić late. Može se pojaviti lagano krvarenje. **NEMOJTE** trljati mjesto davanja injekcije. Ako želite, možete staviti flaster.

i. Odlaganje uporabljenog pribora

- Štrcaljku i igle ne smijete **NIKADA** ponovno koristiti. Igle i štrcaljke odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s LIFMIORom.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

LIFMIOR 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki etanercept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu (obje strane) prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja LIFMIORom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 dijelova:

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR
3. Kako primjenjivati LIFMIOR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LIFMIOR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za pripremu i primjenu injekcija LIFMIOR (vidjeti na poledini)

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi

LIFMIOR je lijek napravljen od dvije ljudske bjelančevine. Koči aktivnost druge bjelančevine koja u tijelu uzrokuje upalu. LIFMIOR smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi 18 i više godina) LIFMIOR se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa**, **psorijatičnog artritisa**, teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Prilikom liječenja reumatoidnog artritisa LIFMIOR se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se LIFMIOR primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, LIFMIOR može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova LIFMIOR može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. LIFMIOR može usporiti napredovanje strukturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

LIFMIOR se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliarтикуlarni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR

Nemojte primjenjivati LIFMIOR

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak LIFMIORa (naveden u dijelu 6). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svome liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Ako niste sigurni obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete LIFMIOR.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/kirurški zahvat:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje LIFMIORom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraća ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/povraćanje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati LIFMIOR.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni LIFMIORom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju LIFMIORom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici s upozorenjima za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete Vašem liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite Vašeg liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi

ili dijete započnete liječenje LIFMIORom. Liječenje LIFMIORom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati LIFMIOR.

- **Hepatitis C:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje LIFMIORom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja LIFMIORom.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježničke moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje LIFMIORom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene LIFMIORA.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje LIFMIORom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici sa teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju duže vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni LIFMIORom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni LIFMIORom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Neki od bolesnika koji su primali LIFMIOR razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili praskine na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svojeg liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene LIFMIORA. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Lateks:** pokrov igle napravljen je od lateksa (suhe prirodne gume). Obratite se liječniku prije primjene LIFMIORA ako će pokrovom igle rukovati, ili će se LIFMIOR davati osobi za koju se zna da ima ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Zloporaba alkohola:** LIFMIOR se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Lijekovi za liječenje šećerne bolesti:** recite svojem liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja LIFMIORom uzimati manju količinu lijeka za liječenje šećerne bolesti.

Djeca i adolescenti

- **Cijepljenja:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije negoli se započne liječenje LIFMIORom. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja LIFMIORom. Prije negoli Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.
- **Upalna bolest crijeva:** prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom liječenih LIFMIORom. Obavijestite svojeg liječnika ako dijete razvije bilo kakve bolove ili grčeve u trbuhu, proljev, izgubi na težini ili uočite krv u stolici.

LIFMIOR se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i LIFMIOR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Niti Vi ni dijete ne biste smjeli primjenjivati LIFMIOR s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite LIFMIOR tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila LIFMIOR u usporedbi s majkama koje nisu primile LIFMIOR ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala LIFMIOR tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizici za Vaše dijete. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi LIFMIORa tijekom trudnoće (za više informacija vidjeti dio 2, "Cijepljenje").

Žene koje primaju LIFMIOR ne bi smjele dojit, budući da LIFMIOR prelazi u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena LIFMIORa utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati LIFMIOR

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje LIFMIORa prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Napunjena štrcaljka dostupna je u jačinama od 25 mg i 50 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom u kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene LIFMIORa.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana, iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati LIFMIOR i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako LIFMIOR nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu LIFMIORa (10 mg, 25 mg ili 50 mg).

Za poliartrikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako LIFMIOR ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Način i put primjene

LIFMIOR se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

LIFMIOR se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Detaljne upute kako ubrizgati LIFMIOR nalaze se u dijelu 7, "Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa". Nemojte miješati otopinu LIFMIORa ni s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti LIFMIOR.

Ako primijenite više LIFMIORa nego što ste trebali

Ako ste primijenili više LIFMIORa nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti LIFMIOR

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza. Sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom LIFMIORa uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati LIFMIOR

Nakon prestanka primjene LIFMIORa simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem LIFMIORa. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na LIFMIOR, stoga je potrebno odmah zatražiti pomoć liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bijedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi **zatajenja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhu, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka:** rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu), kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu biti smrtonosna). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite svome doktoru ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave LIFMIORa uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti.

Vrlo često (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):

Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje). Reakcije na mjestu primjene injekcije (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često). U nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu prethodne primjene injekcije.

• **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj neutrofila (vrste bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože

(angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima u krvi je česta).

- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istovremeno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novonastalo pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati osip produženog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljute česti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji se liječe još i metotreksatom, učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća je manje često.
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabošću pratećim osipom kože).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LIFMIOR

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki. Izazna oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina LIFMIORA u štrcaljki postigla sobnu temperaturu**. Nemojte zagrijavati LIFMIOR ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti LIFMIOR.

LIFMIOR se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. LIFMIOR treba baciti ako se ne

upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je LIFMIOR izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega LIFMIOR treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice bjelančevina. Ovakav izgled je normalan za LIFMIOR. Nemojte koristiti otopinu ako je obojana, zamućena ili sadržava čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LIFMIOR sadrži

25 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Djelatna tvar LIFMIORa je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine, koja osigurava 25 mg etanercepta.

50 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Djelatna tvar LIFMIORa je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1,0 ml otopine, koja osigurava 50 mg etanercepta.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako LIFMIOR izgleda i sadržaj pakiranja

25 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

LIFMIOR je dostupan kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru, bezbojnu do blijedožutu ili blijedosmeđu otopinu za injekciju (otopinu za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 4, 8 ili 24 napunjenih štrcaljki i 4, 8 ili 24 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

50 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

LIFMIOR je dostupan kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru, bezbojnu do blijedožutu ili blijedosmeđu otopinu za injekciju (otopinu za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 2, 4 ili 12 napunjenih štrcaljki i 2, 4 ili 12 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Pfizer Europe MA EEIG
Bolevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 67 14 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3508 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) .
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za pripremu i primjenu injekcije LIFMIORa

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

Uvod

Korak 1: Priprema za injekciju

Korak 2: Odabir mjesta uboda

Korak 3: Ubrizgavanje otopine LIFMIORa

Korak 4: Odlaganje uporabljenog pribora

Uvod

Sljedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcija LIFMIORa. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Vam je medicinar ili medicinska sestra pokazat će Vam pravilnu tehniku samoubrizgavanja ili ubrizgavanja djetetu. Nemojte pokušavati dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako injekciju pripremiti i dati.

Otopinu LIFMIORa se ne smije miješati niti s jednim drugim lijekom prije primjene.

Korak 1: Priprema za injekciju

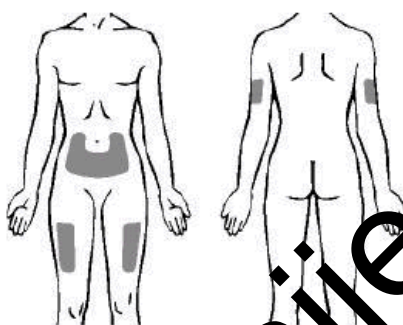
1. Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu.
2. Izvadite kutiju s napunjenim štrcaljkama LIFMIORa iz hladnjaka i postavite je na ravnu radnu površinu. Počevši od jednog od gornjih kuteva, povucite papirnati pokrov s vrha i sa strane posude. Izvadite jednu napunjenu štrcaljku i jedan jastučić natopljen alkoholom i postavite ih na ravnu površinu. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku LIFMIORa. Papirnati pokrov vratite natrag preko posude i vratite kutiju s preostalim napunjenim štrcaljkama u hladnjak. Pročitajte dio 5 za upute o tome kako čuvati LIFMIOR. Ako imate dodatnih pitanja u vezi s čuvanjem, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za daljnje upute.
3. **Pričekajte 15 do 30 minuta da otopina LIFMIORa u štrcaljki dosegne sobnu temperaturu. NEMOJTE uklanjati pokrov s igle dok čekate da dosegne sobnu temperaturu. Ako pričekate da otopina dosegne sobnu temperaturu, injekcija Vam može biti ugodnija. Nemojte zagrijavati LIFMIOR ni na koji drugi način (na primjer, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili toploj vodi).**
4. Prikupite dodatni pribor koji će Vam biti potreban za injekciju. Pribor uključuje jastučić natopljen alkoholom iz kutije LIFMIORa i komadić vate ili gaze.

5. Operite ruke sapunom i toplom vodom.
6. Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice bjelancevina. Ovakav izgled je normalan za LIFMIOR. Nemojte koristiti otopinu ako je obojana, zamućena ili sadržava čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Korak 2: Odabir mjesta uboda

1. Tri preporučena mjesta za injekciju LIFMIOR pomoću napunjene štrcaljke uključuju: (1) prednju stranu sredine natkoljenice; (2) trbuh, s iznimkom područja u krugu 5 cm oko pupka; te (3) vanjsku stranu nadlaktice (vidjeti sliku 1). Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.

Slika 1



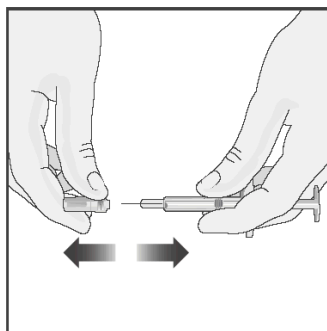
2. Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mjesta uboda. Injekciju NEMOJTE davati na mjestu gdje je koža osjetljiva, ima modrice, ili je crvena ili otvrdnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilježki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno).
3. Ako Vi ili dijete imate psorijazu, pokušajte izbjeći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože ("psorijatične kožne lezije").

Korak 3: Ubrizgavanje otopine LIFMIORa

1. Obrišite mjesto uboda gdje će se ubrizgati LIFMIOR jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretima. NEMOJTE dirati to područje ponovo prije davanja injekcije.
2. Uzmite u ruku napunjenu štrcaljku s ravne radne površine. Uklonite pokrov s igle tako što ćete ga čvrsto povući ravno sa štrcaljke (vidjeti sliku 2). **Pazite da ne savijate pokrov dok ga uklanjate da se ne ošteti igla.**

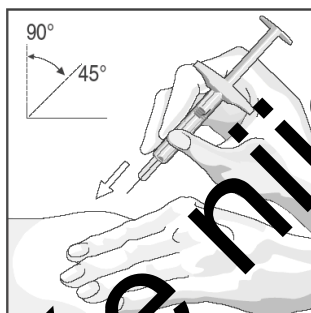
Kada uklonite pokrov s igle, na vršku igle može se pojaviti kapljica tekućine; to je normalno. Nemojte dirati iglu i pazite da ne dodirne neku drugu površinu. Nemojte dirati niti slučajno potisnuti klip. To može dovesti do istiskivanja tekućine.

Slika 2



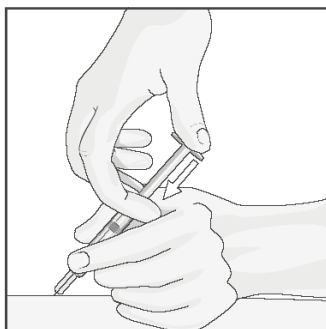
3. Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrcaljku poput olovke.
4. Brzim, kratkim pokretom ubodite iglom kroz kožu pod kutom između 45° i 90° (vidjeti sliku 3). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji Vama ili djetetu najviše odgovara. Pripremite i nagurajte iglu kroz kožu presporo ili prevelikom snagom.

Slika 3



5. Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Slobodnom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste **sporo** i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (vidjeti sliku 4).

Slika 4



6. Kada je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena. Na mjestu davanja injekcije može nastati lagano krvarenje. Možete pritisnuti komadić vate ili gazu na mjesto davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi. Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja. Ako želite, možete staviti flaster.

Korak 4: Odlaganje uporabljenog pribora

- Napunjena štrcaljka je samo za jednokratnu primjenu. Štrcaljku i igle ne smijete **NIKADA** ponovno koristiti. **NIKAD** ne vraćajte poklopac na iglu. Igle i štrcaljke odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s LIFMIORom.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

LIFMIOR 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici etanercept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu (obje strane) prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja LIFMIORom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 dijelova:

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR
3. Kako primjenjivati LIFMIOR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LIFMIOR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Uporaba napunjene brizgalice MYGLIC za ubrizgavanje LIFMIORa (vidjeti na poledini)

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi

LIFMIOR je lijek napravljen od dvije ljudske bjelančevine. Koči aktivnost druge bjelančevine koja u tijelu uzrokuje upalu. LIFMIOR smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) LIFMIOR se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa**, **psorijatičnog artritisa**, teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa LIFMIOR se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se LIFMIOR primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, LIFMIOR može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova LIFMIOR može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. LIFMIOR može usporiti napredovanje strukturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

LIFMIOR se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR

Nemojte primjenjivati LIFMIOR

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak LIFMIORa (naveden u dijelu 6). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svome liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Ako niste sigurni obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete LIFMIOR.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/kirurški zahvat:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje LIFMIORom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraća ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/pućenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati LIFMIOR.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni LIFMIORom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju LIFMIORom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici s upozorenjima za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete Vašem liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite Vašeg liječnika.

- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje LIFMIORom. Liječenje LIFMIORom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati LIFMIOR.
- **Hepatitis C:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje LIFMIORom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja LIFMIORom.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježničke moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje LIFMIORom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene LIFMIORa.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje LIFMIORom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici sa teškim reumatoidnim artritismom, koji boluju duže vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni LIFMIORom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni LIFMIORom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Neki od bolesnika koji su primali LIFMIOR razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svojeg liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene LIFMIORa. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Lateks:** poklopac igle napunjene brizgalice MYCLIC napravljen je od lateksa (suhe prirodne gume). Obratite se liječniku prije primjene LIFMIORa ako će poklopac igle dodirivati ili će se LIFMIOR davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Zloporaba alkohola:** LIFMIOR se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Lijekovi za liječenje šećerne bolesti:** recite svojem liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja LIFMIORom uzimati manju količinu lijeka za liječenje šećerne bolesti.

Djeca i adolescenti

- **Cijepljenja:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije negoli se započne liječenje LIFMIORom. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja LIFMIORom. Prije negoli Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.
- **Upalna bolest crijeva:** prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom liječenih LIFMIORom. Obavijestite svojeg liječnika ako dijete razvije bilo kakve bolove ili grčeve u trbuhu, proljev, izgubi na težini ili uočite krv u stolici.

LIFMIOR se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartrikularnim artritismom ili produljenim oligoartritismom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritismom povezanim s entezitismom ili psorijatičnim artritismom mlađe od 12 godina niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i LIFMIOR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Niti Vi ni dijete ne biste smjeli primjenjivati LIFMIOR s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite LIFMIOR tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila LIFMIOR u usporedbi s majkama koje nisu primile LIFMIOR ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala LIFMIOR tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi LIFMIORa tijekom trudnoće (za više informacija vidjeti dio 2, "Cijepljenje").

Žene koje primaju LIFMIOR ne bi smjele dojiti, budući da LIFMIOR prelazi u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena LIFMIORa utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati LIFMIOR

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje LIFMIORa prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Propisana Vam je jačina od 50 mg LIFMIORa. Za doze od 25 mg dostupna je jačina LIFMIORa od 25 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene LIFMIORa.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana, iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati LIFMIOR i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako LIFMIOR nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti sadržaj doze za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu LIFMIORa (10 mg, 25 mg ili 50 mg).

Za poliartrikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako LIFMIOR ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Način i put primjene

LIFMIOR se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

LIFMIOR se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Detaljne upute kako ubrizgati LIFMIOR nalaze se u djelu 7, „Uporaba napunjene brizgalice MYCLIC za ubrizgavanje LIFMIORa“. Ne smijete miješati otopinu LIFMIORa niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti LIFMIOR.

Ako primijenite više LIFMIORa nego što ste trebali

Ako ste primijenili više LIFMIORa nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zabavili primijeniti LIFMIOR

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom LIFMIORa uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati LIFMIOR

Nakon prestanka primjene LIFMIORa simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem LIFMIORa. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na LIFMIOR, stoga je potrebno odmah zatražiti pomoć liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim i osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili otljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi **zatajenja srca** ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhu, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka:** rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu), kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upala krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu biti smrtonosna). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite svome doktoru ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave LIFMIORa uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje). Reakcije na mjestu primjene injekcije (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često). U nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu prethodne primjene injekcije.

- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj neutrofila (vrste bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima u krvi je česta).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istovremeno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica, poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza, novo nastalo pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati osip produženog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i limfne čvorove); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i guljenja kože; lichenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji se liječe još i metotreksatom, učestalost je manje često), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća je manje često.
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); pogoršana pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanim gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LIFMIOR

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj brizgalici MYCLIC iza „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina LIFMIOR u brizgalici postigla sobnu temperaturu.** Nemojte zagrijavati LIFMIOR ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti LIFMIOR.

LIFMIOR se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. LIFMIOR treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je LIFMIOR izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega LIFMIOR treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte otopinu u brizgalici tako što ćete je pogledati kroz prozirni prozorčić za provjeru. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice bjelančevina. Ovakav izgled je normalan za LIFMIOR. Nemojte koristiti otopinu ako je obojana, zamućena ili sadržava čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LIFMIOR sadrži

Djelatna tvar LIFMIORa je etanercept. Jedna napunjena brizgalica MYCLIC sadrži 50 mg etanercepta.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako LIFMIOR izgleda i sadržaj pakiranja

LIFMIOR je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (MYCLIC) (otopina za injekciju). Napunjena brizgalica MYCLIC sadrži bistru, bezbojnu do blijedožutu ili blijedosmeđu otopinu za injekciju. Jedno pakiranje sadrži 2, 4 ili 12 brizgalica i 2, 4 ili 12 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Pfizer Europe MA BEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Mavand
Hampshire, PO9 2NG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 67 14 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3508 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) .
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Uporaba napunjene brizgalice MYCLIC za ubrizgavanje LIFMIORa

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

Uvod

Korak 1: Priprema za injekciju LIFMIORa

Korak 2: Odabir mjesta uboda

Korak 3: Ubrižgavanje otopine LIFMIORa

Korak 4: Odlaganje uporabljene brizgalice MYCLIC

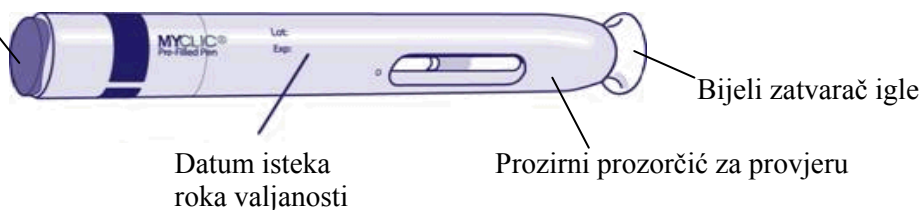
Uvod

Sljedeće upute objašnjavaju način primjene MYCLIC brizgalice za injiciranje LIFMIORa. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako injicirati LIFMIOR. Nemojte pokušavati primijeniti injekciju dok niste sigurni da razumijete kako se ispravno upotrebljava MYCLIC brizgalica. Ako imate pitanja vezana uz način injiciranja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Slika 1

Napunjena brizgalica MYCLIC

Zeleni gumb za aktivaciju



Korak 1: Priprema za injekciju LIFMIORa

1. Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu površinu.
2. Prikupite pribor koji će Vam biti potreban za injekciju i postavite ga na odabranu površinu:
 - a. Jednu napunjenu brizgalicu MYCLIC i jedan jastučić natopljen alkoholom (izvadite ih iz kutije s brizgalicama koju držite u hladnjaku). Nemojte tresti brizgalicu.
 - b. Jedan komadić vate ili gaze

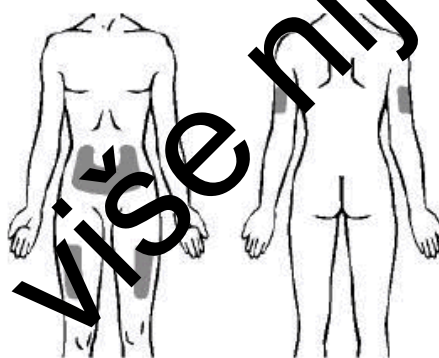
3. **Provjerite datum isteka roka valjanosti (mjesec/godina) na brizgalici.** Ako je datum prošao, nemojte koristiti brizgalicu i obratite se ljekarniku za pomoć.
4. Pregledajte otopinu u brizgalici tako što ćete je pogledati kroz prozirni prozorčić za provjeru. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice bjelancevina. Ovakav izgled je normalan za LIFMIOR. Nemojte koristiti otopinu ako je obojana, zamućena ili sadržava čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.
5. **Nemojte skinuti bijeli zatvarač igle i pričekajte 15 do 30 minuta** da otopina LIFMIORa u brizgalici dosegne sobnu temperaturu. Ako pričekate da otopina dosegne sobnu temperaturu, injekcija Vam može biti ugodnija. Nemojte zagrijavati LIFMIOR ni na koji drugi način. **Uvijek držite brizgalicu izvan pogleda i dohvata djece.**

Dok čekate da otopina dosegne sobnu temperaturu, pročitajte korak 2 (niže dolje) i odaberite mjesto za primjenu injekcije.

Korak 2: Odabir mjesta za injekciju (vidjeti sliku 2)

1. Preporučeno mjesto za injekciju je prednja strana sredine natkoljenice. Ako želite, možete naizmjenice koristiti područje trbuha, ali pazite da odaberete područje koje je najmanje 5 cm udaljeno od pupka. Ako Vam netko drugi daje injekciju, može se koristiti vanjska strana nadlaktice.

Slika 2



2. Svaku injekciju trebalo dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mjesta uboda. Injekciju nemojte davati na mjesto gdje je koža osjetljiva, ima modrice ili je otvrdnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilješki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno).
3. Ako imate psorijazu, pokušajte izbjeći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože.

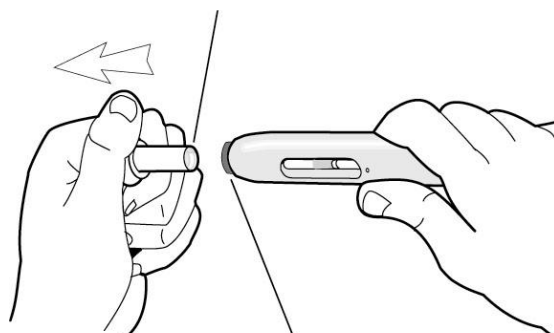
Korak 3: Ubrizgavanje otopine LIFMIORa

1. Nakon što ste pričekali približno 15-30 minuta da otopina u brizgalici postigne sobnu temperaturu, operite ruke sapunom i vodom.
2. Obrišite mjesto uboda jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretom i ostavite da se osuši. Ne dirajte to područje ponovo prije davanja injekcije.
3. Uzmite u ruku brizgalicu i uklonite bijeli zatvarač igle tako što ćete ga ravno povući (vidjeti sliku 3). Da izbjegnute oštećenje igle unutar brizgalice, nemojte savijati bijeli zatvarač igle dok ga uklanjate i nemojte ga vraćati na iglu nakon što ste ga jednom uklonili. Nakon uklanjanja zatvarača igle, vidjet ćete ljubičasti sigurnosni štitnik igle kako se proteže malo s kraja brizgalice.

Igla će ostati zaštićena unutar brizgalice sve do aktivacije brizgalice. Nemojte koristiti brizgalicu ako je pala s otvorenim zatvaračem igle.

Slika 3

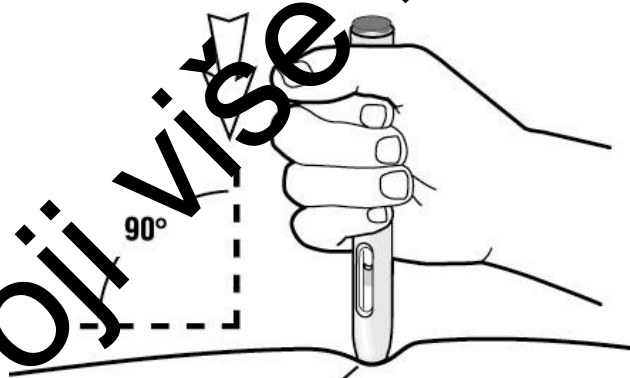
Bijeli zatvarač igle



Ljubičasti sigurnosni štitnik igle

4. Lagano uhvatite nabor kože oko mjesta ubrizgavanja između palca i kažipalca slobodne ruke – to može olakšati ubrizgavanje i učiniti ga ugodnijim.
5. Postavite brizgalicu pod pravim kutom (90°) na mjesto ubrizgavanja. **Čvrsto pritisnite otvoreni kraj brizgalice na kožu** tako da se sigurnosni štitnik za iglu potpuno potisne u brizgalicu. Vidjet će se blago uleknuće na koži (vidjeti sliku 4). Brizgalice se mogu aktivirati samo kada je štitnik igle potpuno potisnut u brizgalicu.

Slika 4

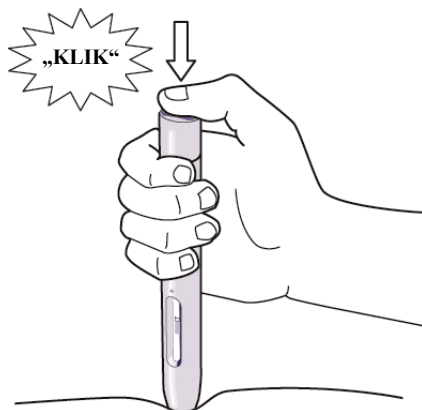


Sigurnosni štitnik za iglu nestaje unutar brizgalice

6. Dok čvrsto potiskujete brizgalicu na kožu tako da je sigurnosni štitnik za iglu potpuno potisnut u brizgalicu, palcem **pritisnite sredinu zelenog gumba** na vrhu brizgalice kako bi započelo ubrizgavanje (vidjeti sliku 5). Kad pritisnete sredinu gumba, začut ćete “klik”. **Nastavite držati brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu sve dok ne začujete drugi “klik”** ili tijekom 10 sekundi nakon prvog “klika” (štogod bude prije).

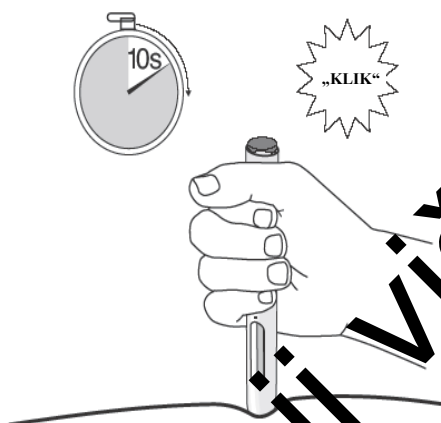
Napomena – ako ne možete pokrenuti ubrizgavanje kako je opisano, čvršće pritisnite brizgalicu na kožu, zatim ponovo pritisnite zeleni gumb.

Slika 5

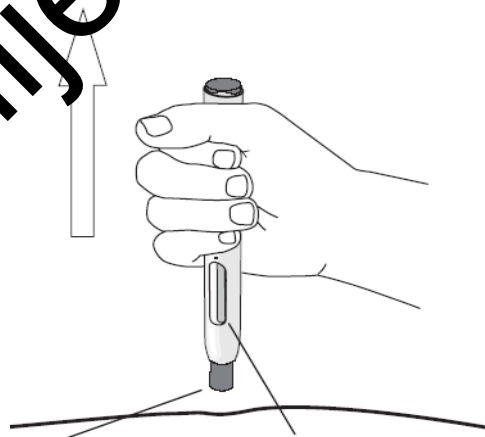


7. Kad začujete drugi “klik” (ili, ako ne začujete drugi “klik”, nakon što protekne 10 sekundi), ubrizgavanje je završilo (vidjeti sliku 6). Sada možete podići brizgalicu s kože (vidjeti sliku 7). Kad podignete brizgalicu s kože, ljubičasti sigurnosni štitnik za iglu automatski će se izvući i prekriti iglu.

Slika 6



Slika

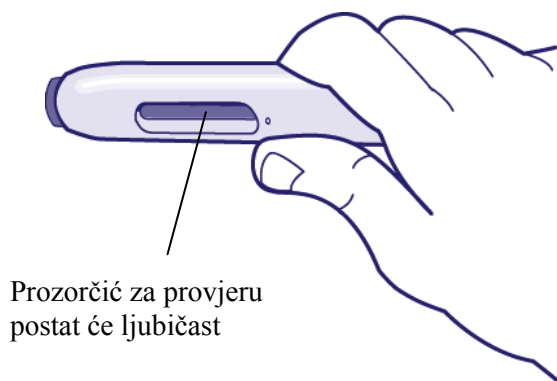


Ljubičasti sigurnosni
štitnik za iglu proteže se
preko igle i prekiva je

Prozorčić za provjeru postat
će ljubičast

8. Prozorčić za provjeru na brizgalici sada bi trebao biti potpuno ljubičast, što potvrđuje da je doza ispravno ubrizgana (vidjeti sliku 8). Ako prozorčić nije potpuno ljubičast, obratite se medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć, budući da se iz brizgalice možda nije u potpunosti ubrizgala otopina LIFMIORa. Nemojte pokušati ponovno uporabiti tu brizgalicu, i nemojte uporabiti drugu brizgalicu ako se niste tako dogovorili s medicinskom sestrom ili ljekarnikom.

Slika 8



9. Ako primijetite kapljicu krvi na mjestu uboda, pritisnite to mjesto komadićem vate ili gaze na 10 sekundi. Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja.

Korak 4: Odlaganje upotrijebljene brizgalice MYCLIC

- Brizgalice se smije uporabiti samo jednom – nikad se ne smije ponovno uporabiti. Brizgalicu odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika. Nemojte pokušavati ponovo stavljati zatvarač na brizgalicu.

Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratiti se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s LIFMIORom.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

LIFMIOR 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu etanercept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu (obje strane) prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja LIFMIORom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 dijelova:

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR
3. Kako primjenjivati LIFMIOR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LIFMIOR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za pripremu i primjenu injekcija LIFMIOR (vidjeti na poleđini)

1. Što je LIFMIOR i za što se koristi

LIFMIOR je lijek napravljen od dvije ljudske bjelančevine. Koči aktivnost druge bjelančevine koja u tijelu uzrokuje upalu. LIFMIOR smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

LIFMIOR se primjenjuje na liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LIFMIOR

Nemojte primjenjivati LIFMIOR

- ako je dijete za koje skrbite alergično na etanercept ili neki drugi sastojak LIFMIORa (naveden u dijelu 6). Ako dijete ima alergijsku reakciju kao što je stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svome liječniku.
- ako dijete ima ili je u opasnosti od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.
- ako dijete ima bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka LIFMIOR.

- **Alergijske reakcije:** ako dijete ima alergijsku reakciju kao što je stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati LIFMIOR i odmah se obratite svome liječniku.
- **Infekcije/kirurški zahvat:** ako dijete razvije novu infekciju ili u slučaju da mora na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje djeteta LIFMIORom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako je dijete nedavno imalo infekciju koja se vraćala ili boluje od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako dijete razvije simptome infekcije poput vrućice, znojenja ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti nastaviti pratiti dijete s obzirom na prisutnost infekcije nakon što dijete prestane primati LIFMIOR.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koji su liječeni LIFMIORom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju LIFMIORom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici s upozorenjima za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete Vašem liječniku ako je dijete ikada imalo tuberkulozu ili je bilo u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blage povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite Vašeg liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako dijete ima ili je ikad imalo hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego što dijete započne liječenje LIFMIORom. Liječenje LIFMIORom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati LIFMIOR.
- **Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako dijete ima hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje LIFMIORom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako dijete ima bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili blijedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja LIFMIORom.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako dijete boluje od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježničke moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje LIFMIORom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako je vaše dijete imalo kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene LIFMIORa.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje LIFMIORom obavijestite svog liječnika ako dijete ima ili je ikad imalo limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.

Bolesnici sa teškim reumatoidnim artritismom, koji boluju duže vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.

Djeca i odrasli liječeni LIFMIORom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.

U neke djece i adolescenata koji su liječeni LIFMIORom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Neki od bolesnika koji su primali LIFMIOR razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako kod djeteta primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.

- **Vodene kozice:** obavijestite svojeg liječnika ako je dijete bilo izloženo vodenim kozicama za vrijeme primjene LIFMIORa. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Zloraba alkohola:** LIFMIOR se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako dijete o kojem skrbite ima u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** LIFMIOR se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Lijekovi za liječenje šećerne bolesti:** recite svojem liječniku ako dijete boluje od šećerne bolesti ili uzima lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti treba li dijete za vrijeme liječenja LIFMIORom uzimati manju količinu lijeka za liječenje šećerne bolesti.

Djeca i adolescenti

- **Cijepljenja:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije negoli se započne liječenje LIFMIORom. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja LIFMIORom. Prije nego dijete primi bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa djetetovom liječnikom.
- **Upalna bolest crijeva:** prijavljeni su slučajevi upalne bolesti crijeva u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom liječenih LIFMIORom. Obavijestite svojeg liječnika ako dijete razvije bilo kakve bolove ili grčeve u trbuhu, proljev, izgubi na težini ili uočite krv u stolici.

LIFMIOR se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartrikularnim artritismom ili produljenim oligoartritismom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritismom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritismom mlađe od 12 godina niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i LIFMIOR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Dijete ne bi smjelo primjenjivati LIFMIOR s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

LIFMIOR se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite LIFMIOR tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila LIFMIOR u usporedbi s majkama koje nisu primile LIFMIOR ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala LIFMIOR tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi LIFMIORa tijekom trudnoće (za više informacija vidjeti dio 2, "Cijepljenje").

Žene koje primaju LIFMIOR ne bi smjele dobiti, budući da LIFMIOR prelazi u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena LIFMIORa utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati LIFMIOR

Primjena u djece i adolescenata

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje LIFMIORa prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i dobi. Liječnik će vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Bočica od 10 mg namijenjena je djeci kojoj je propisana doza od 10 mg ili niže. Jedna bočica smije se uporabiti samo za jednu dozu u jednog bolesnika, a preostala otopina mora se baciti.

Za poliartrikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg LIFMIORa po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako LIFMIOR ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Način i put primjene

LIFMIOR se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

LIFMIOR se može primijeniti sa ili bez hrane ili pića.

Prije primjene prašak se mora otopiti. **Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati LIFMIOR nalaze se u dijelu 7, „Upute za pripremu i davanje injekcije LIFMIORa“.** Nemojte miješati otopinu LIFMIORa niti s drugim drugim lijekom.

Radi lakšeg praćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti LIFMIOR.

Ako primijenite više LIFMIORa nego što ste trebali

Ako ste primijenili više LIFMIORa nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti LIFMIOR

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom LIFMIORa uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća

doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati LIFMIOR

Nakon prestanka primjene LIFMIORa simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se kod djeteta pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite djetetu davati LIFMIOR. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili bijele kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma u djeteta može upućivati na alergijsku reakciju na LIFMIOR, stoga je potrebno odmah zatražiti pomoć liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda će dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi **zatajenja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, nicanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhu, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- Znakovi **raka**. Rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, otoklimu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu), kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu biti smrtonosna). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili odvedite dijete na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave LIFMIORa uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje). Reakcije na mjestu primjene injekcije (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često). U nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu prethodne primjene injekcije.
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbež, upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima u krvi je česta).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istovremeno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabosti i mišićnim grčevima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili lezije moždine); tuberkuloza; novonastalo pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati osip produženog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i oguljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-give otečene nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji se liječe još i metotreksatom, učestalost je manje često); poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća je manje često.
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanim gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LIFMIOR

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Prije pripreme LIFMIOR otopine, LIFMIOR se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. LIFMIOR treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je LIFMIOR izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega LIFMIOR treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka). Ovaj novi rok valjanosti ne smije prekoračiti rok valjanosti naveden na vanjskom pakiranju.

Nakon pripreme otopine LIFMIORa, preporučuje se odmah je primijeniti. Međutim, otopinu se može primijeniti i do 6 sati po pripremi, kada je čuvana na temperaturi do 25°C.

Nemojte primijeniti otopinu ako primijetite da nije bistra ili da sadrži čestice. Otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LIFMIOR sadrži

Djelatna tvar LIFMIORa je etanercept. Jedna bočica LIFMIORa 10 mg praška i otapala za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu sadrži 10 mg etanercepta. Pripremljena otopina sadrži 10 mg/ml etanercepta.

Drugi sastojci su:

Prašak: manitol (E421), saharoza i trometamol

Otapalo: voda za injekcije

Kako LIFMIOR izgleda i sadržaj pakiranja

LIFMIOR 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu isporučuje se kao bijeli prašak i otapalom za otopinu za injekciju (prašak za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 4 bočice, 4 napunjene špricajke koje sadrže vodu za injekciju, 4 igle, 4 nastavka za bočicu i 8 jastučića natopjenih alkoholom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 81769

Česká Republika
Pfizer PFE . spol s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 481 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ
Клон България
Тел: +359 2 970 4373

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 636 7590

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za pripremu i primjenu injekcije LIFMIORa

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

- a. Uvod
- b. Priprema za injekciju
- c. Priprema bočice LIFMIOR-a za injekciju
- d. Dodavanje otopala
- e. Izlačenje otopine LIFMIORa iz bočice
- f. Postavljanje igle na štrcaljku
- g. Odabir mjesta uboda
- h. Priprema mjesta uboda i ubrizgavanje otopine LIFMIORa
- i. Odlaganje uporabljenog pribora

a. Uvod

Sljedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcija LIFMIORa. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Djetetov liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam pravilnu tehniku davanja injekcije i količinu koja će se davati djetetu. Nemojte pokušavati dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako injekciju pripremiti i dati.

Ovu injekciju se ne smije miješati u istoj štrcaljki ili bočici niti s jednim drugim lijekom. Vidjeti dio 5 za upute o tome kako čuvati LIFMIOR.

b. Priprema za injekciju

- Temeljito operite ruke.
- Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu.
- Podložak za dozu mora sadržavati dolje navedene predmete. (Ako ne, nemojte koristiti podložak za dozu i obratite se svom ljekarniku). Upotrebljavajte samo one predmete koji su nabrojani. **NE upotrebljavajte** neku drugu štrcaljku.

1 LIFMIOR bočica

1 napunjena štrcaljka s prozirnim, bezbojnim otapalom (voda za injekcije)

1 igla

1 nastavak za bočicu

2 jastučića natopljena alkoholom

- Provjerite rok valjanosti na naljepnici bočice LIFMIORa i naljepnici štrcaljke. Ne smijete koristiti nakon isteka navedenog mjeseca i godine.

c. Priprema doze LIFMIORa za injekciju

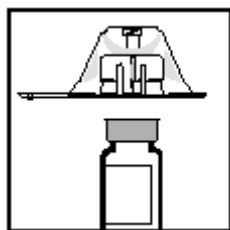
- Izvadite predmete koji se nalaze u podlošku.
- Uklonite plastični poklopac s bočice LIFMIORa (vidjeti sliku 1). **NE uklanjajte** sivi čep i aluminijski prsten oko vrha bočice.

Slika 1

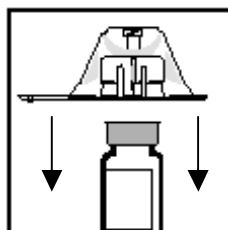


- Upotrijebite novi jastučić natopljen alkoholom za brisanje sivog čepa na bočici LIFMIORa. Nakon čišćenja, ne dodirujte čep i kapa i nemojte dopustiti da dodiruje druge površine.
- Postavite bočicu uspravno na čistu, ravnu površinu.
- Uklonite papirnati omot s pakiranja nastavka za bočicu.
- Dok je nastavak za bočicu još u plastičnom pakiranju, postavite ga na vrh bočice LIFMIORa tako da šiljak nastavka za bočicu bude iznad središta odignutog kruga na gornjoj površini čepa bočice (vidjeti sliku 2).
- Jednom rukom čvrsto držite bočicu na ravnoj površini. Drugom rukom **ČVRSTO** pritisnite nastavak za bočicu **PREMA DOLJE** dok ne osjetite da je šiljak nastavka probio čep bočice i **OSJETITE I ČUJETE DA SE OBRUB NASTAVKA ČVRSTO SPOJIO S BOČICOM** (vidjeti sliku 3). **NEMOJTE** pritiskati nastavak pod kutom (vidjeti sliku 4). Važno je da šiljak nastavka za bočicu potpuno probije čep bočice.

Slika 2

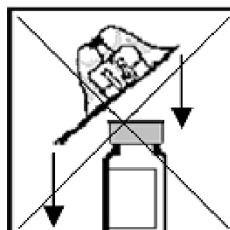


Slika 3



ISPRAVNO

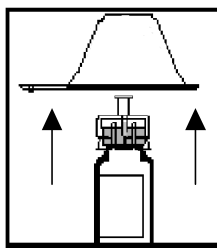
Slika 4



NEISPRAVNO

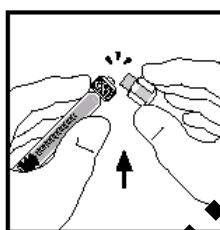
- Dok držite bočicu u jednoj ruci, uklonite plastično pakiranje s nastavka za bočicu (vidjeti sliku 5).

Slika 5



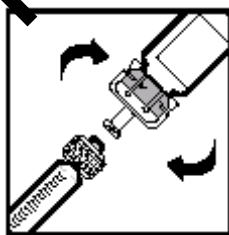
- Uklonite zaštitni pokrov s vrha štrcaljke tako što ćete slomiti bijeli poklopac duž perforacijske crte. To ćete učiniti tako što ćete, držeći vrat bijelog poklopca drugom rukom uhvatiti kraj bijelog poklopca i saviti ga prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 6). **NEMOJTE ukloniti bijeli vrat koji ostaje na štrcaljki.**

Slika 6



- Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je već slomljena duž perforacijske crte. Počnite ponovno s drugim podloškom za dozu.
- Držeći štrcaljku za stakleno tijelo (ne za bijeli vrat) jednom rukom, a nastavak za bočicu (ne bočicu) drugom, spojite štrcaljku s nastavkom za bočicu tako što ćete uvesti vršak u otvor i zakrenuti ga u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojen (vidjeti sliku 7).

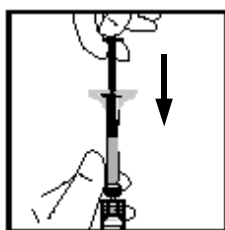
Slika 7



d. **Dodavanje otapala**

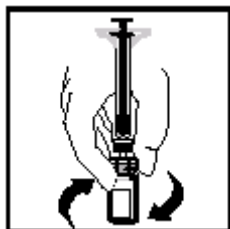
- Držeći bočicu uspravno na ravnoj površini, **IZRAZITO POLAKO** potiskujte klip sve dok sva količina otapala ne bude u bočici. Tako će se smanjiti stvaranje pjene (puno mjehurića) (vidjeti sliku 8).
- Nakon dodavanja otapala lijeku LIFMIOR, klip se može sam povući prema gore. To je zbog tlaka zraka i ne treba se oko toga zabrinjavati.

Slika 8



- Dok je štrcaljka i dalje spojena, nježno kružnim pokretima zavrtite bočicu nekoliko puta kako bi se prašak otopio (vidjeti sliku 9). **NEMOJTE** tresti bočicu. Pričekajte da se prašak otopi (obično manje od 10 minuta). Otopina treba biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica i čestica. Moguće je da u bočici ostane nešto bijele pjene – to je normalno. LIFMIOR se **NE SMIJE** primijeniti ako se sav prašak u bočici nije otopio u roku od 10 minuta. Počnite ponovno s drugi podloškom za dozu.

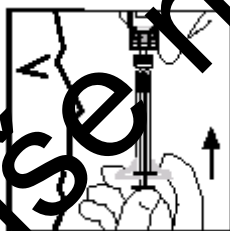
Slika 9



e. Izvlačenje otopine LIFMIORa iz bočice

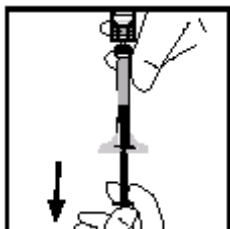
- Liječnik ili medicinska sestra trebali su Vam pokazati koja je ispravna količina otopine koju treba izvući iz bočice. Obratite se liječniku ako Vam nije dao tu uputu.
- Dok je štrcaljka još spojena s bočicom i nastavkom za bočicu, držite bočicu okrenutom naopako u razini očiju. Potisnite klip do kraja u štrcaljku (vidjeti sliku 10).

Slika 10



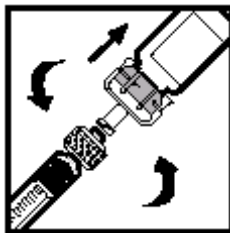
- Potom polako povlačite klip van kako biste uvukli otopinu u štrcaljku (vidjeti sliku 11). Izvucite samo dio sadržaja bočice kako je odredio liječnik Vašeg djeteta. Nakon što se izvukli LIFMIOR iz bočice, u štrcaljki može preostati nešto zraka. Ne brinite, jer ćete istisnuti taj zrak u sljedećem koraku.

Slika 11



- Držeći bočicu naopako, odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (vidjeti sliku 12).

Slika 12



- Postavite napunjenu štrcaljku na čistu, ravnu površinu. Pazite da vršak ne dodirne nikakvu površinu. Pazite da ne potisnete klip.

f. Postavljanje igle na štrcaljku

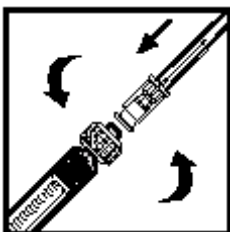
- Igla se nalazi u plastičnom spremniku kako bi bila sterilna.
- Da biste otvorili taj plastični spremnik, jednom rukom uhvatite kratki, široki kraj. Drugom rukom uhvatite duži dio spremnika.
- Da biste slomili spoj, savijte veći kraj prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 13).

Slika 13



- Nakon što prelomite spoj, izvucite kratki široki kraj iz plastičnog spremnika.
- Igla će ostati u dugačkom dijelu pakiranja.
- Držeći iglu i spremnik u jednoj ruci, uzmite štrcaljku i uvedite vrh štrcaljke u otvor igle.
- Spojite štrcaljku s iglom tako što ćete je zakretati u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojena (vidjeti sliku 14).

Slika 14



Uklonite pokrov igle tako što ćete ga čvrstim potezom ravno povući sa štrcaljke, pazeći pritom da ne dodirnete iglu i da igla ne dodirne nikakvu dugu površinu (vidjeti sliku 15). Pazite da ne savijate pokrov dok ga uklanjate da se ne ošteti igla.

Slika 15



- Držeći štrcaljku usmjerenu prema gore, uklonite mjehuriće zraka tako što ćete polako potisnuti klip sve dok ne istisnete zrak (vidjeti sliku 16).

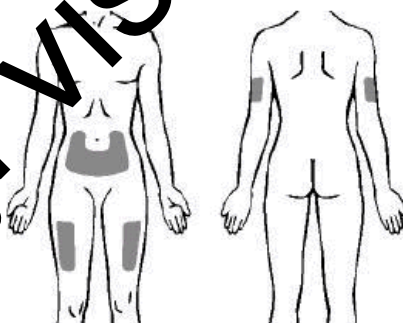
Slika 16



g. Odabir mjesta uboda

- Tri preporučena mjesta za injekciju za LIFMIOR uključuju: (1) prednju stranu sredine natkoljenice; (2) trbuh, s iznimkom područja u krugu 5 cm oko pupka; te (3) vanjsku stranu nadlaktice (vidjeti sliku 17). Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.

Slika 17



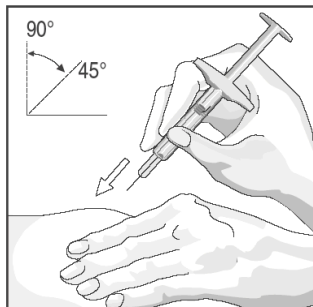
Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mjesta uboda. Injekciju **NEMOJTE** davati na mjestu gdje je koža osjetljiva, ima modrice, ili je crvena ili otvrdnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilježki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno). Ako dijete ima psorijazu, pokušajte izbjeći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože ("psorijatične kožne lezije").

h. Priprema mjesta uboda i ubrizgavanje otopine LIFMIORa

- Obrišite mjesto uboda gdje će se ubrizgati LIFMIOR novim jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretom. **NEMOJTE** dirati to područje ponovo prije davanja injekcije.

- Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrcaljku poput olovke.
- Brzim, kratkim pokretom ubodite iglom kroz kožu pod kutom između 45° i 90° (vidjeti sliku 18). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji djetetu najviše odgovara. Pripazite da ne gurate iglu kroz kožu presporo ili prevelikom snagom.

Slika 18



- Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Drugom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste **sporo** i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (vidjeti sliku 19).

Slika 19



- Kada je štrcaljka puna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena.
- Na mjestu davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi pritisnite komadić vate. Može se pojaviti lagano krvarenje. **NEMOJTE** trljati mjesto davanja injekcije. Ako želite, možete staviti flaster.

i. Očlačenje uporabljenog pribora

- Štrcaljku i igle ne smijete **NIKADA** ponovno koristiti. Igle i štrcaljke odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s LIFMIORom.