

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg etanercept injekciós üvegenként.

Az etanercept egy humán tumor nekrozis faktor receptor (p 75) Fc fúziós fehérje, amely rekombináns DNS technológiával készült. Az etanercept, a humán tumor nekrozis faktor-2 receptor (TNFR2/p75) extracelluláris ligandkötő doménjéből és a humán IgG1 Fc doménjéből kialakított kiméra dimerizált termék. Az Fc komponens tartalmazza az emberi IgG1 kapocsrégióját, a CH₂ és CH₃ régiókat, de nem tartalmazza a CH₁ régiót. Az etanercept 934 aminosavból álló 150 kilodalton molekulatömegű fehérje. Az etanercept specifikus aktivitása $1,7 \times 10^6$ egység/mg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz)

A por fehér színű. Az oldószer tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A LIFMIOR metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumaszerű ízületi gyulladás kezelésére javallott felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) - beleértve a metotrexátot is (ha nem ellenjavallt) – hatása nem volt megfelelő.

A LIFMIOR önmagában is alkalmazható a metotrexátra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való folyamatos kezelés nem alkalmas.

A LIFMIOR olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javallott, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek.

A LIFMIOR, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarthritis (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére gyermekek és serdülők esetében 2 éves kortól, akiknél a metotrexát kezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a metotrexát-kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik intoleránsnak bizonyultak a metotrexátra.

Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a szokásos kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik arra intoleránsnak bizonyultak.

A LIFMIOR hatását 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták.

Arthritis psoriatica

Aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőttekben, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerek hatása nem volt megfelelő. A LIFMIOR kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiailag dokumentálhatóan csökkenti a preiferiális ízületek károsodás mértékét a betegség poliarticularis szimmetrikus altípusaiban szenvedő betegek esetében.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára.

Non-radiológiai axiális spondyloarthritis

Súlyos, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MR), és nem mutattak megfelelő választ a nemszteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAIDs).

Plakkos psoriasis

Felnőttkori, közepesen súlyos, ill. súlyos plakkos psoriasis kezelésére, azon esetben, ha más szisztémás terápiára – beleértve a ciklosporint, metotrexátot és psoralen + UV-A fény (PUVA) alkalmazását – nem reagált, vagy az kontraindikált volt, vagy a beteg nem tolerálta (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

Krónikus, súlyos plakkos psoriasis kezelésére gyermekeknel és serdülőknél 6 éves kortól azon esetben, ha más szisztémás terápia vagy fényterápia nem volt megfelelő, vagy a beteg nem tolerálta.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan szakorvos javasolhatja a LIFMIOR-t, illetve gondolhatja a LIFMIOR terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a radiológiai elváltozásokkal nem járó axiális spondyloarthritis, a plakkos psoriasis, illetve a gyermekekori plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A LIFMIOR-ral kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk.

A LIFMIOR 10 mg-os, 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kapható.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg LIFMIOR. Heti egy alkalommal 50 mg LIFMIOR is adható, mely biztonságosnak és hatékonynak bizonyult (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és radiológiai elváltozásokkal nem járó axiális spondyloarthritis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR.

A rendelkezésre álló adatok fenti indikációk mindegyikénél arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés megkezdését követő 12 héten belül jelentkezik. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg ebben az időintervallumban.

Plakkos psoriasis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR. Alternatívaként heti két alkalommal 50 mg adható legfeljebb 12 hétig, amelyet követően, ha szükséges, hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg dózis adandó. A LIFMIOR-kezelést a remisszió eléréseig legfeljebb 24 hétig kell folytatni. Néhány felnőtt betegnél 24 hétnél tovább tartó folyamatos kezelés lehet megfelelő (lásd 5.1 pont). A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást. Ha a LIFMIOR-kezelés újraindítása szükséges, a fenti terápiás útmutatót kell követni. A dózis heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg legyen.

Speciális populációk

Máj- és vesekárosodás

Nem szükséges a dózis változtatása.

Idősek

A terápiás dózison nem szükséges változtatni, az alkalmazás módja és az adagolás megegyezik a 18-64 éves betegekével.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Az ajánlott adag 0,4 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 25 mg LIFMIOR) heti kétszeri alkalmazása bőr alá adott injekció formájában úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/ testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 4 hónap után nem mutatnak választ.

A 10 mg-os injekciós üveg kiszerelés megfelelőbb lehet juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek történő alkalmazásra.

Két-három éves korú gyermekek körében formális klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor betegregiszterből származó, korlátozott számú biztonságossági adat arra utal, hogy a biztonságossági profil 2-3 éves korú gyermekeknél hasonló, mint amit felnőtteknél és 4 éves vagy annál idősebb gyermekeknél tapasztaltak heti 0,8 mg/ttkg subcutan beadott dózis mellett (lásd 5.1 pont).

Általánosságban véve a LIFMIOR-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében juvenilis idiopathiás arthritis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori plakkos psoriasis (6 éves korban és a fölött)

Az ajánlott adag 0,8 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) heti egyszeri alkalmazása legfeljebb 24 héten keresztül. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást.

Ha a LIFMIOR-ral történő újbóli kezelés javallott, akkor a fenti kezelési időtartamra vonatkozó útmutatót kell követni. A dózisonak 0,8 mg/testtömegkg-nak (dózisonként legfeljebb 50 mg) kell lennie, hetente egyszer.

Általánosságban véve a LIFMIOR-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében plakkos psoriasis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A LIFMIOR-t subcutan injekció formájában kell beadni. A LIFMIOR oldatos injekcióhoz való port alkalmazás előtt 1 ml oldószerben kell feloldani (lásd 6.6 pont).

A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására”.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szepszis vagy szepszis kockázata.

Nem kezdhető LIFMIOR-kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn – ideértve a krónikus, illetve helyi infekciókat is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a beadott gyógyszerek kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát egyértelműen rögzíteni kell a beteg dokumentációjában (vagy fel kell jegyezni abban).

Infekciók

A betegeknél a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után vizsgálni kell az infekciók meglétét, figyelembe véve, hogy az etanercap átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 70 óra (7 órától 300 óráig terjedően).

Súlyos fertőzéseket, szepszist, tuberkulózist és opportunistafertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket, listeriosist és legionellosist jelentettek a LIFMIOR alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 pont). Ezeket a fertőzéseket baktériumok, mycobacteriumok, gombák, vírusok és paraziták (köztük protozoonok) okozták. Néhány esetben, különösen a gombafertőzéseket és más opportunistafertőzéseket nem ismerték fel, ami a megfelelő kezelés késői elkezdéséhez, és olykor halálhoz vezetett. A betegeknél infekciók keresésekor figyelembe kell venni a releváns opportunistafertőzést (pl. az endémiás mycosisok expozíciójának) kockázatát.

Azok a betegek, akiknél a LIFMIOR-kezelés mellett friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést igényelnek. Súlyos fertőzések esetén a LIFMIOR terápiát haladéktalanul meg kell szakítani. A LIFMIOR hatásosságát és biztonságosságát krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az orvosnak a LIFMIOR terápiát alaposan mérlegelnie kell olyan betegek esetében, akiknél rekurrens vagy krónikus fertőzések figyelhetők meg, vagy olyan alapbetegség esetén, mely hajlamossá teheti a beteget további fertőzésekre, ilyen például az előrehaladott vagy rosszul beállított diabetes mellitus.

Tuberkulózis

LIFMIOR-ra kezelt betegeknél aktív tuberkulózisos eseteket jelentettek, beleértve a miliáris tuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberkulózis meglétét. A kivizsgálásnak ki kell terjednie arra, hogy a beteg személyes történetében szerepel-e tuberkulózis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberkulózissal a beteg, valamint a korábbi és / vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiára. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen, elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt ezen vizsgálati eredmények feltüntetése a beteginformációs adatlapon. A felírást végző orvosokat figyelmeztetni kell az ál-negatív tuberkulin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatára, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos személyeknél.

Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető LIFMIOR-kezelés. Inaktív („látens”) tuberkulózis diagnózis esetén a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózist kezelését el kezdeni a

megfelelő tuberkulózis-ellenes terápiával, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ebben az esetben a LIFMIOR-terápia előny-kockázat arányát igen körültekintően mérlegelni kell.

Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a LIFMIOR-kezelés során vagy a kezelés után tuberkulózisra utaló jelek / tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás / súlyvesztés, hőemelkedés) jelentkeznek, kérjen orvosi segítséget.

Hepatitis B reaktiválódása

A korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződött, és egyidejűleg TNF-antagonistákat, köztük LIFMIOR-t kapó betegeknél a hepatitis B reaktiválódását jelentették. Ezek között voltak olyan jelentések is, ahol anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeknél reaktiválódott a hepatitis B. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a HBV-fertőzést. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés vizsgálati eredménye pozitív, hepatitis B kezelésében jártas orvossal történő konzultáció javasolt. Óvatosság szükséges olyan betegek LIFMIOR-ral történő kezelése során, akik korábban HBV-vel fertőződtek. Ezeknél a betegeknél a terápia alatt végig, majd több hétig a terápia befejezése után is figyelemmel kell kísérni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek kialakulását. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a HBV-vel fertőződött betegek antivirális kezelésével párhuzamosan folytatott TNF-antagonista terápiáról. Azoknál a betegeknél, akiknél kialakul a HBV-fertőzés, a LIFMIOR-t le kell állítani, és hatékony antivirális terápiát és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Hepatitis C súlyosbodása

LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében a hepatitis C súlyosbodásáról számoltak be. A LIFMIOR-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében hepatitis C szerepel.

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és az anakinrával történő egyidejű kezelés okozza a súlyos fertőzések és a neutropenia kockázatát a LIFMIOR monoterápiához képest. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így a LIFMIOR és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és a LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Allergiás reakciók

A LIFMIOR adásával kapcsolatosan jelentenek allergiás reakciókat. Az allergiás reakciók között szerepel angioödéma és csalánkiütés, valamint előfordultak súlyos reakciók. Amennyiben súlyos allergiás vagy anafilaxiás reakciót észlelnek, a LIFMIOR használatát azonnal fel kell függeszteni, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunszuppresszió

TNF-antagonista terápia során, így LIFMIOR-kezelésnél lehetséges, hogy a TNF gyulladást közvetítő, illetve a humoralis immunválaszt moduláló szerepe miatt a kezelés hatással van a szervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére. Rheumatoid arthritisben szenvedő, LIFMIOR-ral kezelt 49 felnőtt beteg esetében végzett vizsgálat során nem találtak bizonyítékot a késői típusú hypersensitivitas, valamint az immunglobulinok szintjének csökkenésére, továbbá az effektor sejtpopuláció számának változására.

Két juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő beteg esetében varicella infekció és asepticus meningitis jelei és tünetei jelentkeztek, amelyek szövődménymentesen meggyógyultak. Varicella fertőzésnek különösen kitétt betegek esetében a LIFMIOR-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, és mérlegelni kell a profilaktikus varicella zoster immunglobulin kezelést.

A LIFMIOR biztonságosságát és hatásosságát immunszuprimált állapotban lévő betegek esetében nem vizsgálták.

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

Szolid és haematopoieticus malignitások (kivéve a bőrrákot)

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és a tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.8 pont).

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő, és a placeboval kezelt betegek utánkövetése is rövidebb ideig tartott, mint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeké. TNF-gátlókkal kezelt betegeknél leukaemia kialakulásának eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követő időszakban. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és leukaemia kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegsége van.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más haematopoieticus vagy szolid malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a TNF-gátlókkal végzett terápia elkezdésének megfontolásakor, ha a beteg kórtörténetében malignus betegség szerepel, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor.

A forgalomba hozatalt követő időszakban TNF-gátlókkal, köztük LIFMIOR-ral kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) – olykor halálos kimenetelű – malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek körülbelül felében lymphoma lépett fel. A többi esetben különböző malignitások alakultak ki, beleértve olyan ritka malignus betegségeket is, amik tipikusan az immunsuppresszióval állnak összefüggésben. TNF-gátlókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki malignitások kialakulásának kockázata.

Bőrrák

Melanoticus és amelanoticus bőrrákot (non-melanoma skin cancer – NMSC) jelentettek TNF-antagonistával, köztük LIFMIOR-ral kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően LIFMIOR-ral kezelt betegeknél rendkívül ritka esetekben Merkel-sejtes carcinomát jelentettek. Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnek, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél.

A klinikai vizsgálatok eredményeit együttesen vizsgálva több esetben fordult elő amelanoticus bőrrák a LIFMIOR-t kapó betegeknél, mint a kontroll-csoportban, különösen a psoriasis miatt kezelt betegeknél.

Védőoltások

Élő oltóanyag nem adható LIFMIOR-ral egyidőben. Nem áll rendelkezésre adat LIFMIOR-ral kezelt betegeknél élő oltóanyag által közvetett módon okozott fertőzéssel kapcsolatban. Egy kettős- és placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban az arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek közül 184 a 4. héten egy multivalens pneumococcus polyszacharid vakcinát is kapott. Ebben a vizsgálatban a legtöbb LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg képes volt a pneumococcus polyszacharid vakcina elleni hatékony B-sejtes immunválasz kifejtésére, de a titerek együttesen kissé alacsonyabbak voltak, és néhány beteg esetében a titer kétszerese volt a LIFMIOR-ral nem kezelt betegekéhez viszonyítva. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Autoantitest képződés

A LIFMIOR terápia autoimmun autoantitestek képződését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

LIFMIOR-ral kezelt betegekben ritkán pancytopenia, igen ritkán aplasticus anaemia (esetenként fatális kimenetellel) fordult elő. Ha az anamnézisben vérképződés szerepel, a LIFMIOR-kezelést különös körültekintéssel kell folytatni. Fel kell hívni a betegek vagy szülők/gondozók figyelmét arra, hogy a

beteg azonnal forduljon orvosához, ha vérképtetésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. állandó láz, torokgyulladás, vérzés, sápadtság). Az ilyen beteget sürgősen ki kell vizsgálni, beleértve a teljes vérképet is. Vérképtetés fennállása esetén a LIFMIOR-kezelést fel kell függeszteni.

Neurológiai megbetegedések

A LIFMIOR-kezelés során ritkán központi idegrendszeri demyelinisatiós elváltozást jeleztek (lásd 4.8 pont). Ezen felül ritkán perifériás demyelinisatiós polyneuropathiákat jelentettek (köztük Guillain-Barré szindrómát, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát, demyelinisatiós polyneuropathiát és multifocalis motoros neuropathiát). Bár sclerosis multiplexben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat nem végeztek, más TNF antagonistákkal sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatokban a betegség aktivitásának fokozódását tapasztalták. Korábbi vagy meglévő demyelinisatiós elváltozásban, ill. azok esetében, akiknek fokozott kockázatuk van demyelinisatiós betegség kialakulására, a neurológiai vizsgálatok figyelembe véve, az előny/kockázat alapos mérlegelése után lehet LIFMIOR-kezelést indítani.

Kombinációs terápia

Egy, két évig tartó rheumatoid arthritises betegek körében végzett kontrollos klinikai vizsgálatban a LIFMIOR és a metotrexát kombinációja nem eredményezett a biztonságosságot érintő, nem várt eseményt, és a LIFMIOR biztonságossági profilja metotrexáttal kombinációban kedvezően megegyezett a LIFMIOR-, illetve metotrexát monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban jelentettekkel. A kombináció biztonságosságát bizonyító hosszútávú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. A LIFMIOR és más bázisterápiás készítmények (DMARD) kombinációjának hosszú távú biztonságossága nem igazolt.

A LIFMIOR alkalmazását egyéb szisztémás kezeléssel vagy fototerápiával kombinációban nem tanulmányozták psoriasisban.

Vese- és májkárosodás

Farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) szerint nem szükséges a terápiás dózis megváltoztatása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetében, ugyanakkor ilyen betegeknél kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség (congestiv szívelégtelenség)

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az orvosoknak körültekintően kell eljárniuk a LIFMIOR alkalmazásakor. Egyes posztmarketing jelentések a LIFMIOR-t kapó betegeknél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be, azonosítható kiváltó tényezőkkel vagy azok nélkül. Ritkán (<0,1%) beszámoltak a pangásos szívelégtelenség új eseteinek kialakulásáról, köztük olyan betegeknél fellépő pangásos szívelégtelenségről, akiknél nem volt ismert korábbi cardiovascularis megbetegedés. Ezeknek a betegeknél egy része 50 évesnél fiatalabb volt. A hatásosság hiánya miatt idő előtt fejeződött be az a két nagy klinikai vizsgálat, amely a LIFMIOR-nak a pangásos szívelégtelenség kezelésére irányuló alkalmazását értékelte. Bár nem bizonyított, de a két vizsgálat egyikének adatai arra utalnak, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegeknél lehetséges tendencia mutatkozik a pangásos szívelégtelenség romlására.

Alkoholos hepatitis

Egy II. fázisú, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban 48 kórházi kezelés alatt álló, közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő beteget kezeltek LIFMIOR-ral vagy placebóval. A LIFMIOR nem volt hatásos, és a LIFMIOR-ral kezelt betegeknél 6 hónap után jelentősen magasabb volt a halálozási arány. A kezelőorvosnak fokozott elővigyázatossággal kell a LIFMIOR-t alkalmaznia olyan betegeknél, akik közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvednek.

Wegener-granulomatosis

Egy placebo-kontrollos vizsgálat szerint, ahol 89 felnőtt beteget az alapkezelés mellett (amely magába foglalta a ciklofoszfamidot vagy metotrexátot és glükokortikoidokat) 25 hónapig (medián időtartam) LIFMIOR-ral is kezeltek, a LIFMIOR nem bizonyult hatásosnak a Wegener-granulomatosis kezelésében. Azoknál a betegeknél, akik LIFMIOR-kezelésben részesültek, lényegesen magasabb volt

a különböző típusú, nem bőrhez kapcsolódó malignitások előfordulása, mint a kontroll-csoport esetében. A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatosis kezelésére.

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknél

Diabetes miatt kezelt betegeknél a LIFMIOR-terápia megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be, ami az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelte.

Speciális populációk

Idősek

Rheumatoid arthritisben, arthrititis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában végzett III. fázisú vizsgálatokban összességében nem volt különbség a LIFMIOR-t kapó 65 évesnél idősebb betegek és a fiatalabb betegek között a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos fertőzések tekintetében. Ugyanakkor idős betegek kezelésekor körültekintéssel kell eljárni, és különös figyelmet kell fordítani az infekciók előfordulására.

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a gyermekgyógyászati betegek részére összhangban az aktuális immunizálási szabályokkal – a szükséges védőoltásokat a LIFMIOR-terápia bevezetése előtt adják be (lásd fentebb a Védőoltások című részt).

Gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease – IBD) és uveitis juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt betegeknél

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során IBD és uveitis eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR-ral, illetve csak anakinrával kezelt betegeknél (korábbi adatok).

Ezen túlmenően egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben a LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR terápiát kapó betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). A LIFMIOR és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott.

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Egyidejű kezelés szulfaszalazinnal

Egy klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dóziszú szulfaszalazint és LIFMIOR-t is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak LIFMIOR-t vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert. A szulfaszalazinnal kombinált kezelés mérelgelésekor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie.

Nincs interakció

A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfaszalazint), nemszteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkel és metotrexáttal sem. Lásd a 4.4 pont vakcinációval kapcsolatos tanácsait.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszer-interakciót a metotrexáttal, digoxinnal vagy warfarinnal végzett vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek meg kell fontolniuk a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a LIFMIOR-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

Terhesség

A patkányokon és nyulakon végzett fejlődés-toxicitási vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Az etanerceptnek a terhesség kimenetelét kifejtett hatásait két obszervációs kohorszvizsgálatban tanulmányozták. Az egyik obszervációs vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordultak elő jelentős születési rendellenességek azon terhességek esetében, amelyekben az anya az első trimeszter alatt etanerceptet kapott ($n = 370$), összehasonlítva mindazon terhességekkel, amelyekben az anya nem kapott sem etanerceptet, sem egyéb TNF-antagonistát ($n = 164$) (korrigált esélyhányados 2,4, 95%-os CI: 1,0–5,5). A jelentős születési rendellenességek típusai megfeleltek az általános populációban leggyakrabban jelentetteknek, nem azonosítottak konkrét mintázatot a rendellenességek típusai tekintetében. Nem észlelték a spontán vetélés, a halvaszületés, a koraszülés vagy a terhesség során bekövetkező kisméretű malformatio előfordulási gyakoriságának változását. Egy másik obszervációs, több országot felölelő regisztervizsgálatban, amelyben a terhesség első 90 napja során etanercepttel kezelt nőknél ($n = 425$) és nem biológiai szerrel kezelt nőknél ($n = 3497$) hasonlították össze a terhesség nemkívánatos kimeneteleinek kockázatát, nem figyelték meg a jelentős születési rendellenességek fokozott kockázatát (esélyhányados [OR] = 1,22, 95%-os CI: 0,79–1,90; korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 ország, anyai betegség, paritás, anyai életkor és a terhesség korai szakaszában való dohányzás alapján korrigálva). Ez a vizsgálat a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a halvaszületés, illetve az első életévben bekövetkező fertőzés kockázatának emelkedését sem mutatta azoknál a csecsemőknél, akiket a terhesség alatt etanercepttel kezelt nők hoztak világra. Terhesség alatt a LIFMIOR csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

Az etanercept átjut a placentán, és a terhesség alatt LIFMIOR-al kezelt nőbetegek gyermekeinek szérumában kimutatható volt az etanercept. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert, de a gyermekek azonban fokozott fertőzésveszélynek lehetnek kitéve. Általában nem javasolt élő vakcinát adni a csecsemőknek az anya utolsó LIFMIOR adagjának beadásától számított 16 héten belül.

Szoptatás

A beszámolók szerint subcutan alkalmazás után az etanercept kiválasztódik a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban subcutan beadás után az etanercept kiválasztódott az anyatejbe, és kimutatható volt az újszülött szérumában is. Mivel az immunglobulinok, sok gyógyszerrel egyetemben, kiválasztódnak az emberi anyatejbe, ezért a LIFMIOR alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatás függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és postnatalis toxicitásával, az etanercept fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (mint például a szúrás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, viszketés, kivörösödés és vérzés), fertőzések (mint például a felső légúti fertőzések, bronchitis, húgyhólyag fertőzések és bőrfertőzések), allergiás reakciók, autoantitestek kialakulása, viszketés és láz.

A LIFMIOR esetén súlyos mellékhatásokat is jelentettek. A TNF-antagonisták, mint a LIFMIOR, befolyásolják az immunrendszert és alkalmazásuk befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel és a daganatokkal szembeni védekezését. Súlyos fertőzés LIFMIOR-ral kezelt 100 betegből kevesebb, mint 1-nél jelentkezik. Halálos kimenetelű és az életet veszélyeztető fertőzéseket és szepszist jelentettek. A LIFMIOR alkalmazása mellett különböző malignus daganatokat is jelentettek, beleértve az emlőrákot, a tüdőrákot, a bőrrákot és a nyirokcsomók daganatait (lymphoma).

Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Ezek közé tartoznak a pancytopenia ritka esetei és az aplasticus anaemia nagyon ritka esetei. Ritkán centrális és nagyon ritkán perifériás demielinizációs elváltozásokat figyeltek meg a LIFMIOR alkalmazása mellett. Ritkán lupust, lupussal társuló elváltozásokat és vasculitist jelentettek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája a felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatok eredményein és a posztmarketing tapasztalatokon alapul.

A szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági sörrend (az adott mellékhatást feltehetően meg tapasztaló betegek száma) szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100$ – $< 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000$ – $< 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$	Nagyon ritka $< 1/10\ 000$	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Infekció (köztük felső légúti infekció, bronchitis, cystitis, hólyagfertőzés)*		Súlyos infekció (köztük pneumonia, cellulitis, bakteriális arthritis, szepszis és parazita-fertőzés)*	Tuberkulózis, opportunisták infekció (beleértve az invazív gomba-, protozoon-, bakteriális, atipikus mycobacterialis, vírusos fertőzéseket és a legionellát)*		A hepatitis B reaktiválódása, listeria
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Amelanotikus bőrrák* (lásd 4.4 pont)	Malignus melanoma (lásd 4.4 pont), limfoma, leukaemia,		Merkel-sejtes carcinoma (lásd 4.4 pont)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek			Thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, neutropenia	Pancytopenia*	Aplasticus anaemia*	Haematophagias histiocytosis (makrofág aktivációs szindróma)*
Immunrendszeri betegségek		Allergiás reakciók (lásd „A bőr és a bőr alatti szövetek	Vasculitis (beleértve az antineutrophil cytoplasma-antitest pozitív vasculitist is)	Súlyos allergiás/anaphylaxiás reakciók (többek között angioödéma, bronchospasmus),		Dermatomyositis tüneteinek rosszabbodása

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
		betegségei” című részt), autoantitest képződés*		sarcoidosis		
Idegrendszeri betegségek				A központi idegrendszer demyelinisációs eseményei, amelyek sclerosis multiplexre vagy helyi demyelinisációra (pl. látóideg-gyulladás és myelitis transversalis) utalnak (lásd 4.4 pont), perifériás demyelinisációs események, beleértve a Guillain–Barré szindrómát, a krónikus gyulladásos demyelinisációs polyneuropathiát és a multifocalis motoros neuropathiát is (lásd 4.4 pont), görcsök		
Szembetegségek			Uveitis, scleritis			
Szívbetegségek			Pangásos szívelégtelenség súlyosbodása (lásd 4.4 pont)	Újonnan megjelenő pangásos szívelégtelenség (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek				Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist is)*		
Máj- és epebetegségek			Emelkedett májenzimszint*	Autoimmun hepatitis*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei		Visszkiütés, kiütés	Angioödéma, psoriasis (beleértve az új előfordulást vagy állapotromlást és a pustularis formát is, elsődlegesen a tenyéren és a talpon), csalánkiütés, psoriasis-szerű kiütés	Stevens-Johnson szindróma, cutan vasculitis (beleértve a hypersensitivitas vasculitist), erythema multiforme, lichenoid reakciók	Toxikus epidermális nekrolízis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei				Cutan lupus erythematosus, subcut cutan lupus erythematosus, lupus- szerű szindróma		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadási helyének reakciói (köztük vérzés,	Láz				

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
	véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat)*					

*Lásd alább, az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása című részt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

A megközelítően 6 évig tartó vizsgálatok során a 4114 LIFMIOR-ral kezelt, köztük 2 évig aktív kontrollos vizsgálatban 231 LIFMIOR-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritises beteg között 129 esetben észlelték különféle típusú, új malignus betegség kifejlődését. Ez aarány és incidencia megfelel a populációs vizsgálatok adatai alapján várható értékeknek. A 2310 LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával készült, és megközelítően 2 évig tartó klinikai vizsgálatok eredményei összesen 2 malignitás kialakulásáról számoltak be. A több mint két évig tartó klinikai vizsgálatoknál 351 spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből 6 LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében számoltak be malignitásról. A LIFMIOR-ral kezelt nyílt elrendezésű vizsgálatokban 2,5 évig terjedő időtartamban kezelt, egy 2711 plakos psoriasisos betegből álló csoportban 30 malignus betegséget és 43 amelanoticus bőrrákot jelentettek.

Klinikai vizsgálatok során összesen 18 lymphomás megbetegedést jelentettek egy 7416 rheumatoid arthritisen, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből álló csoportban, akiket LIFMIOR-ral kezelték.

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók

A LIFMIOR-ral kezelt rheumás betegek és a placebo terápia összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók incidenciája szignifikánsan magasabb volt (36%), mint azoknál, akik placebo kezelésben (9%) részesültek. Az injekció beadása során észlelt reakciók rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Az átlagos időtartam hozzávetőlegesen 3-5 nap volt. A legtöbb beadást követő helyi reakció nem igényelt kezelést a LIFMIOR csoportban, akiket mégis gyógyszeres kezelésnek vetettek alá, többségében lokális készítményeket, mint kortikoszteroidot vagy orális antihisztaminokat kaptak. Ezen kívül, néhány beteg esetében bőrreakció-memória jelentkezett, melyet a legújabb beadási hely és egy korábbi beadási hely területén szimultán jelentkező beadást követő helyi reakció jellemez. Ezek a reakciók általában átmenetinek bizonyultak, és nem igényeltek gyógyszeres kezelést.

Plakos psoriasisban szenvedő betegek körében végzett kontrollos vizsgálatokban a kezelés első 12 hetében a LIFMIOR-ral kezelt betegek kb. 13,6%-ánál alakult ki helyi reakció az injekció beadásának helyén, szemben a placebóval kezeltéknél megfigyelt 3,4%-kal.

Súlyos fertőzések

A placebo-kontrollos vizsgálatok nem mutattak magasabb incidenciát a súlyos infekciók (halálos, életveszélyes, kórházi ápolást vagy intravénás antibiotikum kezelést igénylő események) esetében. A LIFMIOR-ral maximum 48 hónapig kezelt rheumatoid arthritises betegek 6,3%-ánál lépett fel súlyos fertőzés. Ezek közé tartoztak: tályog (különböző helyeken), bacteriaemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (feltételezett), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, lábszárfekély, szájfertőzés, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, szepszis, septicus arthritis, sinusitis, bőrfertőzés, bőrfekély, húgyúti fertőzés, vasculitis és sebfertőzés.

A kétéves aktív kontrollos vizsgálatban, ahol a betegek csak LIFMIOR, csak metotrexát, vagy LIFMIOR és metotrexát kombinációs kezelésben részesültek, a súlyos infekciók gyakorisága az egyes csoportokban hasonló volt. Mindazonáltal nem lehet kizárni, hogy a LIFMIOR kombinációja metotrexáttal a fertőzések gyakoriságának emelkedésével járhat együtt.

A plakkos psoriasis miatt LIFMIOR-ral és placebóval kezelt betegek infekció rátája között nem mutattak ki különbséget a maximum 24 hétig tartó placebo-kontrollos vizsgálatokban. A LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében megfigyelt súlyos fertőzések között előfordult cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *Streptococcus* okozta fascitis, myositis, septicus sokk, diverticulitis és tályog. A kettős-vak és nyílt elrendezésű arthritis psoriatica vizsgálatokban egy LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében jelentettek súlyos fertőzést (pneumóniát).

A LIFMIOR-kezelés kapcsán leírtak súlyos és fatális infekciókat. A jelentett patogének baktériumok, mycobaktériumok (tuberculosis is), vírusok és gombák voltak. Ezek közül néhány a LIFMIOR-terápia kezdetét követő néhány héten belül jelentkezett a rheumatoid arthritis mellett fennálló, arra hajlamosító betegségben (pl. diabetes mellitus, pangásos szívelégtelenség, aktív vagy krónikus fertőzések a kórtörténetben) szenvedőkön (lásd 4.4 pont). Igazolt szepszisben a LIFMIOR-kezelés fokozhatja a betegek mortalitását.

A LIFMIOR-ral kapcsolatban opportunisták jelentettek, beleértve az invazív gomba-, parazita- (köztük protozoon-), vírusos (köztük herpes zoster), valamint bakteriális (köztük *Listeria* és *Legionella*) és atípusos mycobacterialis fertőzéseket is. Klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok szerint az opportunisták teljes incidenciája 0,09% volt a 402, LIFMIOR-t kapó betegnél. Az expozíció-korrigált arány 0,06 esemény/100 betegév volt. Posztmarketing tapasztalatok alapján a világszerte jelentett opportunisták körülbelül fele invazív gombafertőzés volt. A leggyakrabban jelentett invazív gombafertőzéseket között a *Candida*, a *Pneumocystis*, az *Aspergillus* és a *Histoplasma* szerepelt. Azoknál a betegeknél, akiknél opportunisták alakultak ki, a halálos kimenetelért az esetek több mint a felében az invazív gombafertőzések tehetők felelőssé. A halálos kimenetelű jelentett eset többsége *Pneumocystis pneumonia*s, aspecifikus szisztémás gombafertőzésben és aspergillosisban szenvedő betegeknél történt (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A felnőtt betegeken a kezelés során különböző időpontokban szerológiai vizsgálatokat végeztek autoantitestek kimutatására. Azoknak a rheumatoid arthritises betegeknél az aránya, akiknél az antinukleáris antitest titer (ANA) a vizsgált periódus alatt vált pozitívvá ($\geq 1:40$) magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt (11%), mint a placebo csoportban (5%). Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a vizsgált időtartam alatt a radioimmunoassay-vel meghatározott kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá vált, szintén magasabb volt a LIFMIOR csoportban (15%), mint a placebo csoportban (4%). A kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá válását *Crithidia luciliae* assay-ben is gyakrabban észlelték a LIFMIOR-ral kezelt csoportban (3%), mint a placebo csoportban (0%). Az antikardiolipin antitesteket termelő betegek aránya hasonlóan magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt, mint a placebo csoportban. A hosszú távú LIFMIOR-terápia hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert.

Ritkán olyan – köztük rheumatoid faktor pozitív – betegekről érkeztek jelentések, akik a klinikai kép és biopszia alapján lupus-szerű szindrómával, vagy szubakut cutan lupusszal, illetve diszoid lupusszal kompatibilis bőrkiütésekkel összefüggésben egyéb antitesteket termeltek.

Pancytopenia és aplasticus anaemia

Egyes posztmarketing jelentések pancytopeniáról és aplasticus anaemiáról számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,06% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka”). A kontrollos klinikai vizsgálatokban

azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,47% volt („nem gyakori”). Vannak interstitialis tüdőbetegségről (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist) szóló posztmarketing jelentések, melyek némelyike halálos kimenetelű volt.

Egyidejű kezelés anakinrával

Azon vizsgálatokban, amelyekben a felnőtt betegek párhuzamosan részesültek LIFMIOR és anakinra kezelésben, a súlyos fertőzések rátája magasabb volt, mint a csak LIFMIOR-al kezelt betegek esetében, és a betegek 2%-a (3/139) esetében alakult ki neutropenia (abszolút neutrofilszám < 1000 mm³). A neutropenia idején egy beteg esetében alakult ki cellulitis, amely a hospitalizációt követően rendeződött (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett májenzimszintek

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatainak kettős vak szakaszaiban, valamennyi indikáció figyelembe véve, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,54% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („nem gyakori”). A kontrollos klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszaiban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 4,18% volt („gyakori”).

Autoimmun hepatitis

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikáció figyelembe véve, az autoimmun hepatitis előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,02% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka” gyakoriság). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az autoimmun hepatitis gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,24% volt („nem gyakori” gyakoriság).

Gyermekek és serdülők

Nemkívánatos hatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermeknél

Általában a mellékhatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél mind azok típusát, mind azok előfordulási gyakoriságát illetően megegyeznek a felnőtteknél leírt mellékhatásokkal. A felnőttektől való eltérések és más speciális megfontolások a következőkben kerülnek összefoglalásra.

A 2-18 éves korú, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett fertőzések általában enyhe vagy közepesen súlyos lefolyásúak, és hasonlóak voltak a járóbeteg-ellátásban a gyermekgyógyászati populációban általában előforduló fertőzésekhez. Súlyos mellékhatásokat jeleltettek, beleértve az asepticus meningitis jeleivel és tüneteivel járó varicella fertőzést, amely maradványtünet nélkül gyógyult (lásd még 4.4 pont), appendicitist, gastroenteritist, depressziót/szemészeti zavarokat, bőrfekélyt, oesophagitist/gastritist, streptococcus A okozta szeptikus sokkot, I-es típusú diabetes mellitust, lágyszövet- és posztoperatív sebfertőzést.

Egy, 4 és 7 év közötti korú, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel végzett vizsgálatban 69 gyermek közül 43 esetén (62%) észleltek fertőzést a vizsgálat három hónapja alatt (nyílt vizsgálat), és a fertőzések gyakorisága és súlyossága hasonló volt a nyílt kiterjesztéses terápia 12 hónapját befejező 58 betegben. A mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a LIFMIOR terápia mellett rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteken észlelt mellékhatásokhoz. A mellékhatások többsége enyhének bizonyult. Számos mellékhatás azonban gyakrabban fordult elő a 69 juvenilis idiopathiás arthritises beteg esetében, akik 3 hónapon át kaptak LIFMIOR-t, mint a 349 felnőtt rheumatoid arthritises beteg körében. Ezek közé tartozott a fejfájás (19%, 1,7 esemény/betegév), émelygés (9%, 1,0 esemény/betegév), hasi fájdalom (19%, 0,74 esemény/betegév) és a hányás (13%, 0,74 esemény/betegév).

Juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatok során 4 esetben jelentettek makrofág aktivációs szindrómát.

Vannak a LIFMIOR-ral kezelt, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel kapcsolatos, gyulladásos bélbetegségről és uveitistről szóló, a forgalomba hozatali követően összegyűjtött adatokon alapuló jelentések, köztük nagyon kis számú olyan eset is, ami a kezelés újraindításakor ismételt előfordulást jelez (lásd 4.4 pont).

Nemkívánatos hatások plakkos psoriasis miatt kezelt gyermekeknél

Egy 48 hetes, 4 és 17 év közötti korú, 211 gyermekkori plakkos psoriasis miatt kezelt beteggel végzett vizsgálatban a jelentett mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a korábban leírt, plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rheumatoid arthritises betegeken végzett klinikai vizsgálatok során dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg. A legnagyobb vizsgált dózis az intravénásan adott 32 mg/m² LIFMIOR telítődózis volt, amelyet heti két alkalommal bőr alá adott 16 mg/m² dózisú kezelés követett. Egy rheumatoid arthritises beteg tévedésből 3 héten keresztül heti 2 alkalommal 62 mg LIFMIOR-t adott önmagának bőr alá, és nem tapasztalt semmilyen mellékhatást. A LIFMIOR-nak nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrosis faktor alfa (TNF-α) inhibitorok, ATC kód: L04AB01.

A tumor nekrosis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladásos folyamatban meghatározó szerepű citokin. A TNF-szintjét egyaránt magasabbnak találták az arthritis psoriaticában szenvedők ízületi folyadékában és psoriasisos plakkjaiban, csakúgy, mint spondylitis ankylopoetica esetén a betegek szérumban és synovialis szövetekben. Arthritis psoriatica és psoriasisos plakkok esetében a betegek synoviumban mért TNF-szintje szintén emelkedett. Plakkos psoriasisban a gyulladásos sejtek, köztük a T-sejtek infiltrációja a psoriasisos laesiókban emelkedett TNF-szintekhez vezet a kórfolyamatban, nem érintett bőrben mérhető szintekhez képest. Az etanercept kompetitíve gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokon való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. A TNF és a lymphotoxin gyulladásos citokinek, amelyek két különböző sejtfelszíni receptorhoz kötődnek: ezek az 55 kilodaltonos (p55) és a 75 kilodaltonos (p75) tumor nekrosis faktor receptorok (TNFR-ok). Mindkét TNFR létezik természetes körülmények között membránhoz kötött és szolúbilis formában is. A szolúbilis TNFR-okról feltételezik, hogy a TNF biológiai aktivitását szabályozzák.

A tumor nekrosis faktor és a lymphotoxin elsősorban homotrimerként létezik, és biológiai aktivitásuk a sejtfelszíni TNFR-ok keresztköteéseitől függ. A szolúbilis receptor dimérek, mint az etanercept TNF kötő affinitása nagyobb, mint a monomer receptoroké, ezért valószínűleg kompetitíve erősebben gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokhoz kötődését. Emellett az immunglobulin Fc régió fúziós elemként való beépítése a dimer receptorba hosszabb szérumban való tartósságot biztosít.

Hatásmechanizmus

A rheumatoid arthritises és spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg ízületeiben, valamint a plakkos psoriasisos betegek bőrén zajló patológiás folyamatok zömét a TNF által szabályozott, gyulladást serkentő molekulahálózat közvetíti. Az etanercept hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula

(pl. citokinek, adhéziós molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy regulál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a rész négy, randomizált, kontrollós, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeken, egy, arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeken, négy, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeken, három, juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint egy, gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeken végzett vizsgálat eredményeiről számol be.

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatásosságát randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollós klinikai vizsgálatokkal igazolták. A vizsgálatokat 234 rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegen végezték, akiket korábban legalább egy, de legfeljebb 4 bázisterápiás (DMARD: disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerrel kíséreltek meg kezelni – sikertelenül. A betegek egyik része 10 mg, másik része 25 mg, a harmadik része placebo injekciót kapott bőr alá heti két alkalommal, 6 egymást követő hónapon át. A kontrollós vizsgálat eredményeinek, azaz a betegség százalékos javulási rátájának értékelése az ACR (American College of Rheumatology) által javasolt kritériumok felhasználásával történt.

Az ACR 20 és 50 válaszok mind a 3., mind a 6. hónap végén magasabbak voltak a LIFMIOR, mint a placebo csoportban (ACR 20: LIFMIOR 62% és 59%, placebo 23% és 19% a 3. és a 6. hónapra; ACR 50: LIFMIOR 41% és 40%, placebo 8% és 5% a 3. és 6. hónapra, $p < 0.01$ LIFMIOR vs. placebo minden időpontban mind az ACR 20, mind az ACR 50 válaszok esetében).

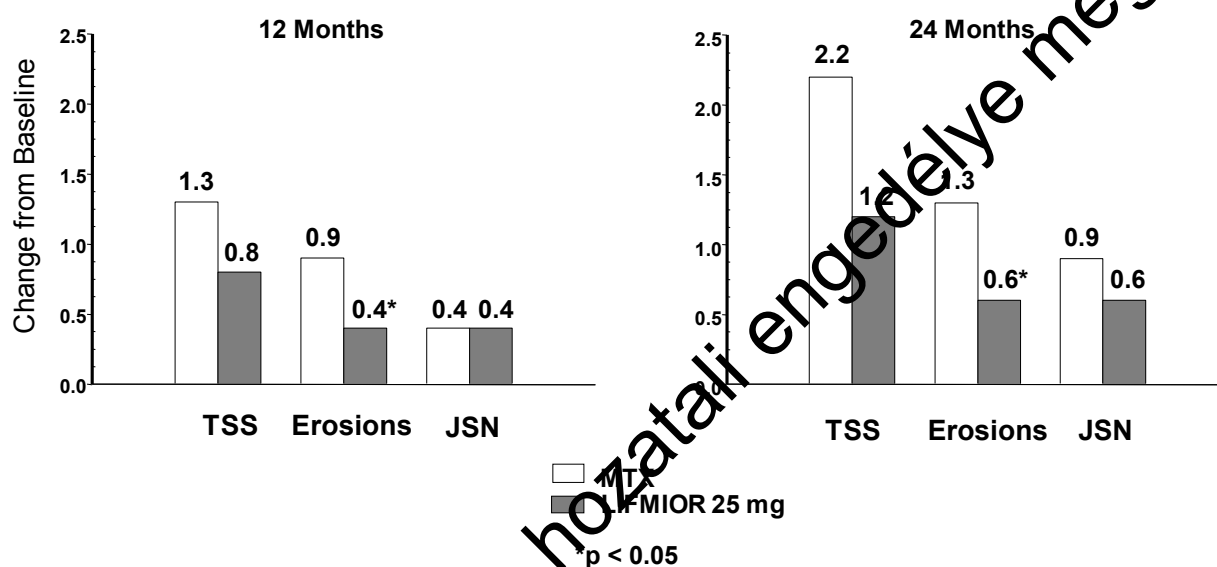
Három és hat hónap után a LIFMIOR-ral kezelték mintegy 1500-ban tapasztaltak ACR 70 választ, míg a placebo csoportban ez a szám kevesebb, mint 5% volt. A LIFMIOR terápia klinikai hatása a kezelés elkezdése után általában 1-2 héten belül megmutatkozott, de szinte mindig jelentkezett 3 hónapon belül. A válasz dózisarányos volt. A 10 mg-os adaggal elért eredmény a 25 mg és a placebo közé esett. A LIFMIOR az ACR kritériumok összes elemében szignifikáns jobb volt a placebohoz képest, úgymint a rheumatoid arthritis aktivitás mérése, az ACR kritériumok között nem szereplő paraméterek mint pl. a reggeli ízületi merevség esetén. A háromhavonta kitöltött egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) a beteg funkcionális károsodásának mértékét, általános erőnlétét, mentális állapotát, általános egészségi állapotát, továbbá az ízületi gyulladás kapcsolatos egészségi állapotát külön vizsgálja. A kérdőív minden egyes paraméterében javulást észleltek a harmadik és a hatodik hónapra a LIFMIOR csoport betegeinél a kontrollhoz képest.

A LIFMIOR-kezelés felfüggesztése után az arthritis tünetei általában egy hónapon belül visszatértek. Egy nyílt vizsgálat eredményei szerint a LIFMIOR-kezelés maximum 24 hónapos szünet után való újraindítása ugyanolyan válaszokat eredményezett, mint azon betegek esetében, akik megszakítás nélküli kezelésben részesültek. Állandó tartós válaszokat észleltek maximum 10 évig tartó nyílt vizsgálatokban megszakítás nélküli LIFMIOR-kezelés mellett.

A LIFMIOR és a metotrexát hatásosságát egy randomizált, aktív-kontrollós vizsgálat – amelynek elsődleges végpontjaként vak elrendezésű radiológiai kiértékelések szolgáltak – hasonlította össze 632 olyan, aktív rheumatoid arthritisben (< 3 év időtartam) szenvedő felnőtt beteg bevonásával, akik még soha nem részesültek metotrexát kezelésben. A betegek heti két alkalommal, legfeljebb 24 hónapon keresztül kaptak 10 mg vagy 25 mg LIFMIOR-t, subcutan (sc.) injekció formájában. A metotrexát adagok a vizsgálat első 8 hete alatt heti 7,5 mg-ról heti 20 mg-ra nőttek, majd maximum 24 hónapon keresztül folytatódtak. A 25 mg-os LIFMIOR esetében a két héten belül megfigyelhető klinikai javulás – ideértve a hatás megjelenésének kezdetét is – hasonló volt az előző vizsgálatokban látottakhoz, és 24 hónapon keresztül is fennmaradt. Kiinduláskor a betegek közepes fokú mozgáskorlátozottságot mutattak, ami 1,4-1,5 HAQ átlagpontoszámot jelent. A 25 mg-os LIFMIOR-ral történő kezelés 12 hónap elteltével jelentős javulást hozott, a betegek kb. 44%-a normál HAQ pontoszámot (0,5-nél kisebb) ért el. Ez az előny a vizsgálat 2. évében is megmaradt.

Ennél a vizsgálatnál a strukturális ízületi károsodás mérése radiológiai lelet alapján történt, és a TTS (Total Sharp Score), illetve az azt alkotó eróziós pontszám (Erosions) és ízületi rés szűkülési (Joint Space Narrowing – JSN) pontszám változásaként került megadásra. A kezek/csuklók és lábak röntgenfelvételeinek leolvasására a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., a 12. és a 24. hónapban került sor. A 10 mg-os LIFMIOR adag következetesen kisebb hatást gyakorolt a strukturális károsodásra, mint a 25 mg-os dózis. Az eróziós pontszámok tekintetében a 25 mg-os LIFMIOR szignifikánsan jobb volt a metotrexátnál mind a 12., mind pedig a 24.-hónapban. A TSS és a JSN tekintetében statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a metotrexát és a 25 mg-os LIFMIOR között. Az eredményeket az alábbi ábra mutatja.

Radiológiai progresszió: LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítása <3 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében



Egy másik aktív kontrollos, kettős-vak, randomizált vizsgálatban a klinikai hatásosságot, biztonságosságot és radiográfiai progressziót hasonlították össze az egyidejűleg indított csak LIFMIOR-ral (hetente kétszer 25 mg), csak metotrexáttal (hetente 7,5-20 mg, medián dózis 20 mg) és LIFMIOR metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében. A vizsgálatban 682 olyan legalább 1, nem metotrexát DMARD (disease-modifying antirheumatoid drug) szerre nem kielégítő választ adó felnőtt beteg vett részt, aki minimum 6 hónapja, maximum 20 éve (medián 5 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedett.

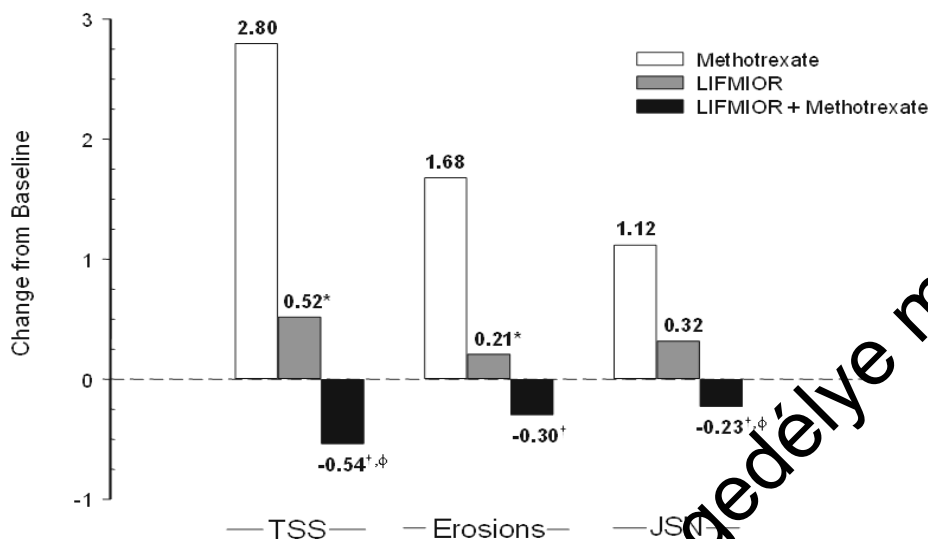
A LIFMIOR-metotrexát kombinációs terápiás csoportba tartozó betegek esetében, a bármelyik gyógyszermonoterápiában kapó csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan magasabb ACR 20, ACR 50, ACR 70 válaszokat és DAS és HAQ pontszám javulást tapasztaltak, mind a 24., mind az 52. héten (az eredményeket az alábbi táblázat mutatja). Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelté után a LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit, összehasonlítva a LIFMIOR monoterápiával és a metotrexát monoterápiával.

Klinikai hatékonysági eredmények a 12. hónapban: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisen szenvedő betegek esetében

Végpont	Metotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexát (n = 231)
ACR Válaszok^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			
Kiindulási pontszám ^b	5,5	5,7	5,5
Pontszám az 52. héten ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisszió ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Alapállapot	1,7	1,7	1,8
52. hét	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}
a: Azok a betegek, akik nem vettek részt végig a 12 hónapos vizsgálatban, nem számítanak válaszadóknak.			
b: A DAS értékek átlagértékek.			
c: A remisszió definíciója: DAS <1,6.			
Páronkénti összehasonlítás p-értékei: † = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és ϕ = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.			

A radiológiai progresszió a 12. hónapban a LIFMIOR csoportban szignifikánsan kisebb volt, mint a metotrexát csoportban, míg a radiológiai progresszió késleltetésében a kombináció szignifikánsan jobb volt bármely monoterápiánál (lásd az alábbi értékeket).

Radiológiai progresszió: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében (12. havi eredmények)



Páronkénti összehasonlítás p-értéke: * = $p < 0,05$ a LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítására; [†] = $p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és ϕ = $p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.

Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelté után a LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit összehasonlítva a LIFMIOR és a metotrexát monoterápiával. Vizsgálták még a LIFMIOR monoterápia szignifikáns előnyeit összehasonlítva a metotrexát monoterápiával a 24. hónap eltelté után.

Egy olyan vizsgálatban, amelyben mindazon betegek progresszióját figyelembe vették, akik a vizsgálatból valamilyen oknál fogva kiestek, a progresszió (TSS változás $\leq 0,5$) nélküli betegek százalékos aránya a 24. hónapban a LIFMIOR-metotrexát kombinációs csoportban magasabb volt, mint a LIFMIOR és a metotrexát csoportokban (sorrendben 62%, 50% és 36%; $p < 0,05$). Szignifikáns különbség mutatkozott a LIFMIOR és a metotrexát csoportok között is ($p < 0,05$). Azok között a betegek között, akik végig részt vettek a 24 hónapos vizsgálatban, a progresszió nélküli betegek aránya sorrendben 78%, 70% és 61% volt.

A heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR (két 25 mg-os s.c. injekció) biztonságosságát és hatékonyságát egy 420 aktív RA-ben szenvedő betegen végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban 53 beteg placebót, 214 beteg heti egyszeri alkalommal 50 mg LIFMIOR-t és 153 beteg pedig heti két alkalommal 25 mg LIFMIOR-t kapott. A kétféle LIFMIOR adagolási rend biztonságossági és hatékonysági profilja a RA jeleire és tüneteire kifejtett hatás tekintetében a 8. héten hasonló volt; a 16. héten az adatok nem voltak összehasonlíthatóak a kétféle adagolási séma között.

Arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 205, arthritis psoriaticában szenvedő beteg részvételével. A betegek életkora 18-70 életév között változott, és betegségük aktív szakaszban volt (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület) a következő formák

legalább egyikében: (1) distalis interphalangealis (DIP) érintettség; (2) poliarticularis arthritis (a reumás csomók hiánya és psoriasis fennállása); (3) arthritis mutilans; (4) aszimmetrikus arthritis psoriatica; vagy (5) spondylitis-szerű ankylosis. A betegeknek plakkos psoriasisuk is volt, a vizsgálatban való részvétel feltételeként ≥ 2 cm átmérővel. A betegeket korábban NSAID (86%), DMARD (80%) és kortikoszteroid (24%) gyógyszerekkel kezelték. Az aktuálisan metotrexát terápiában részesülő betegek (≥ 2 hónapja ugyanazon a dózison) folytathatták a metotrexát kezelést ≤ 25 mg/hét állandó dózisban. A LIFMIOR-t a betegek 25 mg-os adagban kapták (a reumatoid arthritises betegek körében végzett dóziskereső vizsgálatok eredményei alapján), vagy placebót kaptak hetente kétszer, bőr alá, 6 hónapon át. A kettős-vak vizsgálat végén a betegeknek lehetőségük volt egy hosszútávú, nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban való részvételre, melynek teljes időtartama legfeljebb két évig terjedt.

A klinikai válaszok az ACR 20, 50 és 70 terápiás választ elérő betegek százalékában, valamint a Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-ban javulást mutatott betegek százalékában kerültek megadásra. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek terápiás válaszai placebo-kontrollos vizsgálatban		
Arthritis psoriatica terápiás válasz	Betegek (%)	
	Placebo n = 104	LIFMIOR n = 101
ACR 20		
3. hónap	15 ^a	59 ^b
6. hónap	16 ^a	50 ^b
ACR 50		
3. hónap	4	38 ^b
6. hónap	4	37 ^b
ACR 70		
3. hónap	0	11 ^b
6. hónap	1	9 ^c
PsARC		
3. hónap	31	72 ^b
6. hónap	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR heti 2 alkalommal, sc.

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

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

A LIFMIOR-kezelést kapó arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében a klinikai válasz már az első vizsgálat idején (4. hét) nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt fennmaradt. A LIFMIOR a betegek aktivitásának minden paraméterében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p < 0,001$), és a terápiás válaszok hasonlóak voltak, akár kapott egyidejűleg metotrexát-terápiát a beteg, akár nem.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek életminőségét minden vizsgálat alkalmával a HAQ mozgáskorlátozottsági indexével mérték. A LIFMIOR-ral kezelt betegek mozgáskorlátozottsági index pontszáma minden vizsgálati időpontban szignifikánsan jobb volt, mint a placebo csoportban mért érték ($p < 0,001$).

Az arthritis psoriatica vizsgálatban a radiológiai változásokat értékelték. A kezek és a csuklók röntgenvizsgálatát a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., 12. és 24. hónapban végezték. A 12. hónap módosított TSS értékeit az alábbi táblázat mutatja. Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progressziót, a LIFMIOR-csoportban magasabb volt azon betegek aránya, akik nem mutattak progressziót (TSS változás $\leq 0,5$) 12 hónap után, összehasonlítva a placebo-csoporttal (73% vs. 47%,

$p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik a második évben is folytatták a kezelést, a LIFMIOR radiológiai progresszióra gyakorolt hatása fennmaradt. A perifériális ízületi károsodás lassulását figyelték meg szimmetrikus poliarticularis érintettség esetén.

A vizsgálat megkezdéséhez képest a Total Sharp Score-ban bekövetkezett átlagos (se) évre vetített eltérés

	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
idő		
12. hónap	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard hiba.

a. $p = 0,0001$.

A LIFMIOR-kezelés javulást eredményezett a fizikai funkciókban a kettős-vak periódusban, és ez a pozitív hatás a legfeljebb 2 évig tartó hosszabb távú kiterjesztés során is fennmaradt.

A vizsgált betegek alacsony száma miatt a LIFMIOR hatékonyságát illetően spondylitis ankylopoetica-szerű psoriaticus arthropathiák és arthritis psoriatica mutiláló formájában nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték.

Nem végeztek vizsgálatokat arthritis psoriaticában szenvedő betegek heti egyszeri 50 mg-os dózissal történő kezelésével. Ezen betegpopuláció esetében a heti egyszeri adagolás bizonyított hatékonyságát a spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken végzett vizsgálatok adataira alapozták.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát spondylitis ankylopoeticában randomizált, kettős-vak vizsgálat alapján értékelték, melyekben a LIFMIOR 25 mg hetente kétszer történő adagolását placebóval hasonlították össze. Összesen 401 beteg került bevonásra, akik közül 203 főt kezeltek LIFMIOR-ral. A legnagyobb vizsgálatba (n = 277) olyan 18 és 70 éves kor közötti betegek kerültek bevonásra, akiknek aktív spondylitis ankylopoeticájuk volt, és a vizuális analóg skálával (VAS) meghatározott pontszámuk a reggeli ízületi merevség átlagos időtartama és intenzitása szerint ≥ 30 , valamint ≥ 30 VAS pontszám a következő 3 paraméter közül legalább még kettő esetén: a beteg véleménye általános állapotáról; az éjszakai és a teljes hátfájdalom átlagos VAS értéke; és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) 10 kérdésének átlaga. A DMARD-ot, NSAID-t vagy kortikoszteroidot kapó betegek változatlan adagban tovább szedhették gyógyszereiket. A gerinc egészére kiterjedő ankylosis esetén a beteget nem válogatták be a vizsgálatba. A 138 betegnek 6 hónapon keresztül hetente kétszer adtak 25 mg LIFMIOR-t (a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett dóziskereső vizsgálatok alapján) vagy placebót bőr alá.

A hatékonyság elsődleges fokmérője (ASAS 20) a 4 Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) paraméter (a betegnek az állapotáról alkotott általános véleménye, hátfájás, BASFI és gyulladás) közül legalább háromban bekövetkezett $\geq 20\%$ -os javulás volt, miközben a fennmaradó paraméter nem romlott. Az ASAS 50 és 70 fokmérők ugyanezen kritériumokban bekövetkezett 50%-os, illetve 70%-os javulást mutatják.

A placebóhoz képest a LIFMIOR terápia esetén már a kezelés megkezdése után két héttel szignifikánsan javult az ASAS 20, az ASAS 50 és az ASAS 70.

A spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek terápiás válaszarányai egy placebo-kontrollos vizsgálatban		
	Betegek (%)	
Spondylitis ankylopoetica terápiás válasz	Placebo n = 139	LIFMIOR n = 138
ASAS 20		
2 hét	22	46 ^a
3 hónap	27	60 ^a
6 hónap	23	58 ^a
ASAS 50		
2 hét	7	24 ^a
3 hónap	13	45 ^a
6 hónap	10	42 ^a
ASAS 70		
2 hét	2	12 ^b
3 hónap	7	29 ^b
6 hónap	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

A LIFMIOR-t kapó, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek között a kezelésre adott klinikai válasz az első kontroll (2 hét) időpontjában nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt mindvégig fennmaradt. Függetlenül attól, hogy a vizsgálat megkezdésekor a beteg kapott-e egyidejűleg egyéb kezelést vagy sem, a terápiás válasz a betegeknek hasonló volt.

Hasonló eredmények születtek a 2, kisebb betegszámú spondylitis ankylopoetica vizsgálatban is.

Egy negyedik, 356 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban az 50 mg LIFMIOR (két 25 mg-os sc. injekció) hetente egyszer történő adagolásának biztonságosságát és hatékonyságát értékelték, összehasonlítva a 25 mg-os LIFMIOR hetente kétszer történő adagolásával. A heti egyszer adott 50 mg, valamint a heti kétszer adott 25 mg biztonságossági és hatékonysági profilja hasonló volt.

Non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát a non-radiológiai axiális spondyloarthritisben (non-radiographic axial spondyloarthritis – nr-AxSpa) szenvedő betegek körében értékelték egy randomizált, 12 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A vizsgálatot 215 felnőtt betegen (18-49 évesek) végezték (módosított, kezelési szándék szerinti populáció), akik aktív nr-AxSpa-ban szenvedtek (definíció: azok a betegek, akik teljesítik az ASAS axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételeit, de nem felelnek meg az ASAS módosított New York-i feltételeinek). Továbbá követelmény volt, hogy a betegek nem megfelelő választ mutattak legalább két NSAID gyógyszerre, vagy nem tolerálták azokat. A kettős-vak szakaszban a betegek hetente 50 mg LIFMIOR-t vagy placebót kaptak 12 héten keresztül. Az elsődleges hatásossági végpont (ASAS 40) az ASAS négy paramétere közül legalább háromban mutatott 40%-os javulás és a negyedikben a rosszabbodás hiánya volt. A kettős-vak szakasz után nyílt rendezésű szakasz következett, amelyben minden beteg kapott hetente 50 mg LIFMIOR-t további legfeljebb 92 hétig. A sacroiliacalis ízületről és a gerincről készített MR-felvételeken értékelték a gyulladást a vizsgálat kezdetekor és a 12., valamint a 104. héten.

A placebóval összehasonlítva a LIFMIOR-kezelés statisztikailag szignifikáns javulással járt az ASAS 40, az ASAS 20 és az ASAS 5/6 pontszámokban. Szignifikáns javulást tapasztaltak az ASAS részleges remisszió és a BASDAI 50 szempontjából is. A 12. hétre elért eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Hatékonysági válasz a placebo-kontrollos nr-AxSpa vizsgálatban: a végpontokat elérő betegek százalékos aránya

Klinikai válasz a kettős-vak vizsgálat 12. hetében	Placebo n = 106 – 109*	LIFMIOR n = 103 – 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS részleges remisszió	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Egyes betegek nem szolgáltattak teljes körű adatokat mindegyik végpont szempontjából.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$, c: $p < 0,05$, a LIFMIOR és a placebo között

A 12. hétre a LIFMIOR-ral kezelt betegek körében szignifikánsan javult a sacroiliacalis ízületre (SIJ) vonatkozó, MR-vizsgálattal mért SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám. A kiinduláshoz képest számított korrigált átlagos változás 3,8 volt a LIFMIOR-ral kezelt betegek körében ($n = 95$), míg 0,8 ($n = 105$) a placebóval kezelt betegek csoportjában ($p < 0,001$). A 104. hétre az összes LIFMIOR-ral kezelt betegnél az MR-vizsgálattal mért sacroiliacalis SPARCC pontszám átlagos változása 4,64 volt ($n = 153$), míg a gerinc SPARCC pontszám átlagos változása 1,40 volt ($n = 154$) a kiindulási értékhez képest.

A LIFMIOR-ral kezelt betegek a kiinduláshoz képest a 12. hétre statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak, mint a placebóval kezelt betegek a legtöbb, az egészséggel kapcsolatos életminőséget és a fizikai funkciókat felmérő pontszám, így a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), az Euro Életminőség Kérdőív Általános Egészség Pontszám (EuroQol 5D Overall Health State Score) és az SF-36 fizikai részpontszáma esetében.

A LIFMIOR-ral kezelt, nr-AxSpa-ban szenvedő betegek körében az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhető volt a klinikai válasz, és fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikális funkciók javulása is fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. A 2 éves adatok nem tártak fel semmilyen új, biztonságossági eredményt. A 104. hétre 8 betegnél volt progresszió észlelhető, az axialis spondylarthropathia előfordított New York Radiological Grade kritériumok alapján kétoldali Grade 2 pontszámot alapítottak meg.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek

A LIFMIOR a 4.1 pontban meghatározott betegek számára ajánlott. A „betegek, akik nem reagáltak” azokat jelenti az adott betegcsoportban, akik nem adtak kielégítő terápiás választ (PASI < 50 vagy PGA nem elég jó), vagy a kezelés alatt romlott az állapotuk, és akiket a három fő, szisztémás kezelés megfelelő dóziséval elégséges ideig kezeltek ahhoz, hogy megítélhessék a választ.

A LIFMIOR hatékonyságát más szisztémás terápiákhoz képest, közepes vagy súlyos psoriasisban (akik reagáltak más szisztémás terápiára) még nem értékelték olyan vizsgálatokban, melyek közvetlenül hasonlítanak a LIFMIOR-t egyéb szisztémás kezelésekhez. Amit vizsgáltak, a LIFMIOR biztonságossága és hatékonysága, négy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. Az első teljes hatékonysági végpont mind a négy vizsgálatban, mindegyik kezelési csoportban azon betegek aránya volt, akik 75-ös PASI értéket értek el (azaz, a kiindulási értékhez képest a Psoriasis Area and Severity Index pontokban legalább 75%-os javulást mutattak) a 12. héten.

Az első egy II. fázisú vizsgálat volt aktív, de klinikailag stabil plakkos psoriasisos betegeken, akik testfelületének legalább 10%-a érintett volt, és elmúltak 18 évesek. Száztizenkét (112) beteget randomizáltak a 24 héten keresztül kétszer 25 mg LIFMIOR-t ($n = 57$) illetve kétszer placebót ($n = 55$) kapó csoportokba.

A második vizsgálatban 652 krónikus plakkos psoriasisos beteget értékelték, az első vizsgálatnál megegyező beválasztási kritériumokkal, de kiegészítve a kiinduláskor legalább 10-es PASI (psoriasis area and severity index) értékkel. A LIFMIOR-t hetente egyszer 25 mg-os, hetente kétszer 25 mg-os,

ill. hetente kétszer 50 mg-os dózisokban alkalmazták 6 egymást követő hónapon át. A kettős-vak kezelési időszak első 12 hetében a betegek vagy placebo-kezelésben részesültek, vagy a fenti három LIFMIOR-dózis valamelyikét kapták. Tizenkét hetes kezelést követően a placebo-csoport tagjai vak elrendezésben LIFMIOR-kezelést kaptak (hetente kétszer 25 mg-ot). Az aktív kezelésben részesülő betegek 24 héten át kapták azt a dózist, amelyre a randomizálás alkalmával sorolták be őket.

A harmadik vizsgálatban 583 beteg vett részt, akik a második vizsgálatnál azonos beválogatási kritériumoknak feleltek meg. Ebben a vizsgálatban a betegek 12 héten át, hetente kétszer 25 mg vagy 50 mg LIFMIOR-t, ill. placebo-kezelést kaptak, majd minden beteg nyílt elrendezésben hetente kétszer 25 mg LIFMIOR-kezelésben részesült, további 24 hétig.

A negyedik vizsgálat 142 beteget értékelt, és hasonló beválogatási kritériumai voltak, mint a második és harmadik vizsgálatnak. Ebben a vizsgálatban a betegek hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t vagy placebót kaptak 12 héten keresztül, majd ezt követően minden beteg hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott további 12 héten át, nyílt elrendezésben.

Az első vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 12. héten (30%) a kontroll-csoportéhoz (2%) viszonyítva ($p < 0,0001$). A 24. héten a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a betegek 56%-a érte el a PASI 75 értéket összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 5%-os arányával. A második, harmadik és negyedik vizsgálat fő eredményeit az alábbi táblázat mutatja.

Psoriasisos betegek terápiás válasza a 2., a 3. és a 4. vizsgálatban

Terápiás válasz (%)	2. vizsgálat				3. vizsgálat				4. vizsgálat						
	Placebo n = 166 12. hét	LIFMIOR				Placebo n = 193 12. hét	LIFMIOR				Placebo n = 46 12. hét	LIFMIOR			
		25 mg		50 mg			25 mg		50 mg			50 mg		50 mg	
		hetente		hetente			hetente		hetente			hetente		hetente	
		kétszer		kétszer			kétszer		kétszer			egyszer		egyszer	
		n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =
		162	162	164	164	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	24. hét ^a	24. hét ^a
		12.	24.	12.	24.										
		hét	hét ^a	hét	hét ^a										
PASI 50	14	58*	70	74*	77*	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , tisztá vagy csakne m tisztá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

* $p \leq 0,0001$ a placebóval összehasonlításban

a. A 2. és 4. vizsgálatban nem végeztek statisztikai összehasonlítást a placebóval, mert az eredeti placebo-csoport hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott a 13. héttől a 24. hétig.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Bőrgyógyász Statikus Általános Értékelés). A "tisztá vagy csaknem tisztá" definíciója 0 vagy 1 a 0-tól 5-ig terjedő skálán.

A LIFMIOR-kezelésben részesült plakkos psoriasisos betegek körében a placebo-kezeléshez képest szignifikáns terápiás válaszok az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhetők voltak, és fennmaradtak a kezelés 24 hete alatt.

A második vizsgálatban gyógyszerterápiás szünet is volt, amelynek során a 24. héten a legalább 50%-os PASI javulást mutató betegek kezelését leállították. A leállított kezelésű betegek körében figyelték a recidiva előfordulását ($PASI \geq 150\%$ a kiindulási értékhez képest) és a relapsus bekövetkeztének időpontját (definíció: a kiindulási értékről a 24. héten megfigyelt értékben elért javulás legalább felének elvesztése). A gyógyszeres kezelés szüneteltetése idején a psoriasis tünetei fokozatosan kiújultak és a relapsusig eltelt időtartam középértéke 3 hónap volt. Nem figyelték meg a

betegség rebound fellángolását, és nem jelentettek psoriasissal összefüggő súlyos mellékhatást sem. Voltak megfigyelések, melyek alátámasztották a LIFMIOR-ral való ismételt kezelés jótékony hatását azokban a betegekben, akik már elsőre is jól reagáltak a kezelésre.

A harmadik vizsgálatban a heti kétszer 50 mg-os csoportba randomizált betegek többsége (77%) 36 héten keresztül megtartotta a PASI 75 szerint elért javulást, bár 12 hét után a LIFMIOR dózisát heti kétszer 25 mg-ra csökkentették. Azok a betegek, akik heti kétszer 25 mg LIFMIOR-t kaptak a vizsgálat során végig, a PASI 75 válaszban folyamatos javulást mutattak a 12. és 36. hét között.

A negyedik vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya magasabb volt a 12. héten (38%) a placebo-csoportéhoz viszonyítva (2%) ($p < 0,0001$). Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat teljes ideje alatt heti egyszer 50 mg LIFMIOR-t kaptak, a válaszadás hatékonysága további 71%-os javulást mutatott, elérve ezzel PASI 75-t a 24. héten.

Hosszútávú (34 hónapig terjedő időtartamú) nyílt elrendezésű vizsgálatokban, ahol a LIFMIOR-t megszakítás nélkül adták, a klinikai válaszok megmaradtak, és a biztonságosság összehasonlítható volt a rövidebb távú vizsgálatokéval.

Egy klinikai vizsgálatok adatai alapján készült analízis nem tárt fel egyetlen olyan kezelési megkezdéskor meglévő jellemző tulajdonságot sem, amely segíthetné a klinikusokat a legmegfelelőbb adagolási lehetőség (megszakított vagy folyamatos) kiválasztásában. Ennek következtében a megszakított vagy folyamatos terápia közötti választásnak az orvos döntésén, valamint a beteg egyéni igényein kell alapulnia.

LIFMIOR elleni antitestek

Néhány etanercepttel kezelt beteg szérumában etanercept elleni antitesteket találtak. Egyik antitest sem volt neutralizáló, és általában átmeneti jellegűek voltak. Úgy tűnik, nincs összefüggés az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

A klinikai vizsgálatok során az etanercept elfogadott dózisával legfeljebb 12 hónapig kezelt betegeknél az etanercept elleni antitestek kumulatív aránya a reumatoid arthritises betegeknél kb. 6%, arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél 7,5%, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél 2%, psoriasisos betegeknél 4,4%, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegeknél 9,7% és juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő betegeknél 4,8% volt.

Ahogy az várható volt, az idővel az azon betegek aránya, akik etanercept elleni antitesteket termeltek a hosszútávú vizsgálatok során (3,5 évig terjedő időtartam). Az átmeneti jellegből fakadóan azonban az egyes vizsgálati időpontokban mért antitest-arány a reumatoid arthritisen és psoriasisban szenvedő betegeknél általában kevesebb volt, mint 7%.

Egy hosszútávú psoriasis vizsgálat során, melyben a betegek hetente kétszer 50 mg-ot kaptak 96 héten át, az antitestképződés előfordulási gyakorisága minden vizsgálati időpontban legfeljebb kb. 9%-ig terjedt.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR terápia hatásosságát és biztonságosságát két szakaszból álló vizsgálatban értékelték 69, poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő gyermek esetén, akiknél a juvenilis idiopathiás arthritis legkülönbözőbb megjelenési formában (polyarthrit, oligoarthrit, szisztémás megjelenés) jelentkezett. Olyan 4-17 éves, mérsékelt vagy nagy aktivitású poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő betegek kerültek beválasztásra, akik a korábbi metotrexát terápiaira nem javultak, vagy azt nem tolerálták. A betegek napi nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy prednizolon ($< 0,2$ mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap) dózisát nem változtatták. Az első szakasz során minden beteg 0,4 mg/kg (maximum 25 mg/dózis) LIFMIOR injekciót kapott heti két alkalommal, bőr alá. A vizsgálatok második részében, a 90. napon klinikai választ mutató betegeket random módon LIFMIOR és placebo csoportra osztották további

négy hónapra, és vizsgálták a betegség fellángolását. A javulás mérésére az ACR Pedi 30 kritériumot alkalmazták. A javulás meghatározása, hogy az alábbi 6 JRA paraméterből legalább 3 $\geq$ 30%-os javulását mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél több nem romlott $\geq$ 30%-ot meghaladó mértékben. A vizsgált változók: a gyulladt ízületek száma, a mozgáskorlátozottság mértéke, az orvos, illetve a beteg/szülő véleménye a beteg általános állapotáról, funkcionális értékelés, a vérsejtsüllyedés mértéke. A betegség fellángolásának meghatározása, hogy a 6 JRA változóból 3 $\geq$ 30%-os romlást mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél nem több mutatott $\geq$ 30%-os javulást, és a betegnek legalább két gyulladt ízülete is volt.

A vizsgálat első szakaszában a 69 betegből 51 (74%) esetében mutatkozott klinikai válasz a kezelésre, ők alkották a vizsgálat második szakaszának beteganyagát. A második szakaszban a 25 LIFMIOR-ra kezelt betegből 6 (24%), a 26 főből álló placebo csoportból pedig 20 esetben (77%) észlelték a betegség fellángolását ($p = 0,007$). A vizsgálat 2. szakaszának kezdetétől a LIFMIOR csoportban a betegség fellángolásáig eltelt medián idő $\geq$ 116 nap, míg a placebo csoportban 28 nap volt. Azon betegek, akik a 90. napon klinikai választ mutattak és a vizsgálat második szakaszába léptek, egy része a LIFMIOR csoportban további javulást mutatott a harmadik és a hetedik hónap között, míg a placebo csoportban ezt a javulást nem tapasztalták.

Egy nyílt, biztonságossági kiterjesztéses vizsgálatban a fenti vizsgálatban részt vevő gyermekgyógyászati betegek közül 58 (a bevonás időpontjában a legalacsonyabb életkor 4 év) továbbra is kapott LIFMIOR-t, maximum 10 évig. A hosszútávú expozíció nem növelte a súlyos nemkívánatos események és súlyos infekciók arányát.

A LIFMIOR monoterápia ($n = 103$), a LIFMIOR-metotrexát kombináció ($n = 294$) vagy a metotrexát monoterápia ($n = 197$) hosszútávú biztonságosságát legfeljebb 8 évig tanulmányozták egy 594, 2-18 éves juvenilis idiopathiás arthritissben szenvedő gyermek adatait tartalmazó regiszter alapján. A gyermekek közül 39 2-3 éves korú volt. Összességében gyakrabban jelentettek infekciókat etanercepttel kezelt betegeknél, mint a metotrexát monoterápiával kezeltéknél (3,8% vs. 2%), és az etanercept alkalmazásával társuló infekciók súlyosabb természetűek voltak.

Egy másik nyílt, egykaros vizsgálatban 60, kiterjedt oligoarthritisben szenvedő beteg (15 beteg 2-4 éves volt, 23 beteg 5-11 éves volt és 22 beteg 12-17 éves volt), 38 enthesitis asszociált arthritisben szenvedő beteg (12-17 évesek) és 29 arthritis psoriaticában szenvedő beteg (12-17 évesek) kapott 0,8 mg/testtömegkg LIFMIOR-t (dózisokként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer, 12 héten keresztül. A JIA minden altípusában a betegek többsége elérte az ACR Pedi 30 kritériumokat, és klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok (a nyomásérzékeny ízületek száma és az orvos általános értékelése) tekintetében. A biztonságossági profil megegyezett azzal, mint amit más JIA vizsgálatokban figyeltek meg.

Nem történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy milyen hatásai lennének a folytatólagos LIFMIOR kezelésnek azokra a juvenilis idiopathiás arthritissben szenvedő betegeknél, akik a LIFMIOR-terápia első 3 hónapjában nem reagáltak a kezelésre. Nem végeztek továbbá vizsgálatokat annak tanulmányozására sem, hogy hogyan reagálnának a juvenilis idiopathiás arthritissben szenvedő betegek a hosszútávú LIFMIOR-kezelés abbahagyására vagy a javasolt dózis csökkentésére.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrolllos vizsgálatban 211, 4 és 17 év közötti korú, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban (a következők szerint meghatározva: sPGA $\geq$ 3, BSA $\geq$ 10%, PASI $\geq$ 12) szenvedő gyermek betegen vizsgálták. A beválasztott betegek korábban fényterápiát vagy szisztémás kezelést kaptak, vagy lokális kezelésre nem megfelelően reagáltak.

A betegek 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t vagy placebót kaptak hetente egyszer 12 héten keresztül. A 12. héten több LIFMIOR-re randomizált betegnél volt megfigyelhető pozitív hatékonysági válasz (pl. PASI 75), mint placebóra randomizáltnál.

Gyermekekori plakkos psoriasis eredmények a 12. héten

	LIFMIOR 0,8 mg/testtömegkg hetente egyszer (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nincs bőrtünet” vagy „minimális”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Rövidítések: sPGA-státikus Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ placebóval összehasonlítva.

A 12 hetes kettős-vak kezelési periódus után minden beteg 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t kapott további 24 héten át. A nyílt elrendezésű periódusban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak ahhoz, mint amit a kettős-vak periódus során figyeltek meg.

A randomizált megvonásos periódusban a placebóra újrandomizált betegek között jelentősen több beteg esetében tapasztaltak visszaesést (a PASI 75 válasz elvesztése) összehasonlítva azokkal, akiket LIFMIOR-ra randomizáltak újra. A kezelés folytatása esetén a hatás a 48. hétig fennmaradt.

A heti egyszer 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 50 mg) dózisban alkalmazott LIFMIOR hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a fent részletezett 48 hetes vizsgálaton kívül egy 181, plakkos psoriasisos gyermekgyógyászati beteggel, legfeljebb két éven át folytatott nyílt elrendezésű vizsgálat kiterjesztésében értékelték. A LIFMIOR-ra vonatkozó hosszútávú tapasztalatok általában hasonlóak voltak, mint az eredeti, 48 hetes vizsgálatban, és nem tártak fel semmilyen új biztonságossági adatot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az etanercept szérumszintet enzimhez kötött immunisorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) módszerrel határozták meg, mely az eredeti molekulák mellett a bomlástermékeket is kimutatja.

Felszívódás

Az etanercept a bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Legnagyobb koncentrációját a vérben az egyszeri beadást követő 48 óra múlva éri el. A gyógyszer abszolút biohasznosulása 76%-os. Heti kétszeri dózis adásával a steady-state szérumszint várhatóan kb. kétszerese annak, mint ami 1 dózissal érhető el. 25 mg LIFMIOR bőr alá adott injekció egyszeri beadását követően az átlagos maximális szérumszint egészséges önkéntesek esetében $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a görbe alatti terület $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

A kezelt RA-s betegekben a dinamikus egyensúlyi állapotban mért átlagos szérumszint koncentráció profilok a heti egyszer adott 50 mg LIFMIOR esetében ($n = 21$) $2,4 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,2 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket, a heti kétszer adott 25 mg LIFMIOR esetében ($n = 16$) $2,6 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,4 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket mutattak. Egy egészséges önkéntesekkel végzett nyílt, egy dózisos, két kezelési sémájú, keresztezett elrendezésű vizsgálatban az egyszeri 50 mg/ml etanercept injekció és a két, egyidejűleg adott 25 mg/ml etanercept injekció bioekvivalensnek bizonyult.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai analízissel végzett vizsgálat szerint az etanercept steady state AUC-érték a heti egyszer adott 50 mg LIFMIOR ($n = 154$) esetén $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, és a heti kétszer adott 25 mg esetén ($n = 148$) $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

Eloszlás

Az etanercept koncentráció/idő görbe leírásához biexponenciális görbe szükséges. A centrális megoszlási térfogat $7,6 \text{ l}$, míg a steady state állapotban mért megoszlási térfogat $10,4 \text{ l}$.

Elimináció

Az etanercept lassan ürül ki a szervezetből. Felezési ideje hosszú, hozzávetőlegesen 70 óra. A clearance értéke körülbelül 0,066 l/h rheumatoid arthritises betegek esetében, ami valamivel alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesekben mért 0,11 l/h. Ezen kívül a LIFMIOR farmakokinetikája a rheumatoid arthritises, valamint a spondylitis ankylopoeticában és plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében hasonló volt.

Nem találtak farmakokinetikai különbséget a férfiak és a nők között.

Linearitás

Dózisarányosságot formálisan nem vizsgáltak, de a clearance a dózistartomány egészében látszólag nem telítődik.

Speciális populációk

Vesekárosodás

Bár jelzett etanercept betegeknek és önkénteseknek történő beadását követően a radioaktivitás a vizelettel eliminálódik, akut veseelégtelenség esetén nem figyeltek meg magasabb etanercept koncentrációkat. Vesekárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Májkárosodás

Akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg magasabb etanercept-koncentrációt. Májkárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Idősek

Időskor hatását az etanercept szérumszintek populációs farmakokinetikai analízisével vizsgálták. A 65 és 87 év közöttiek clearance és megoszlási térfogat értékelése hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbak körében mért értékekhez.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekek

69 poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 4-17 év közötti gyermeket vizsgáltak heti kétszer alkalmazott 0,4 mg LIFMIOR/testtömeg-kilogramm dózis mellett 3 hónapon keresztül. A szérumszintek körülbelül mindenben nagyon hasonlóak voltak a rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttekéhez. A legfiatalabb (4 éves) gyermeknél csökkent clearance-t (a testtömegre normalizálva emelkedett clearance-t) észleltek az idősebb gyermekek (12 éves), illetve a felnőttek clearance-ével összehasonlítva. A dózisszimuláció azt sugallja, hogy míg az idősebb gyermekek (10-17 év) szérumszintjei a felnőttekéhez közelállók lesznek, addig a fiatalabb gyermekeké jelentősen alacsonyabb lesz.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek

Gyermekek és plakkos psoriasisban szenvedő betegek (4-17 éves korúak) 48 hétig hetente egyszer 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb heti 50 mg-os dózis) etanerceptet kaptak. Az átlagos steady state szérumszintek koncentrációk 1,6 és 2,1 mcg/ml között voltak a 12., 24. és 48. héten. Ezek a gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél mért átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint amiket a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél figyeltek meg (hetente kétszer 0,4 mg/testtömegkg, legfeljebb heti 50 mg-os dózisú etanercept kezelésben részesültek). Ezek az átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint a plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtt betegeknél, akik hetente kétszer 25 mg etanercept kezelésben részesültek.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A LIFMIOR toxikológiai vizsgálata során nem találtak nyilvánvaló dózislimitáló vagy célszervi toxikus reakciót. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatok szerint a LIFMIOR nem genotoxikus. A LIFMIOR karcinogenitására fertilitásra, postnatalis toxicitására vonatkozó standard vizsgálatok a neutralizáló antitestek rágszálókban való termelődése miatt nem történtek.

Egereknek és patkányoknak bőr alá adott egyszeri 2000 mg/kg, illetve intravénásan adott egyszeri 1000 mg/kg dózis nem bizonyult letálisnak, és nem járt jelentős toxikus tünetekkel. A cynomolgus majmoknak 4 vagy 26 egymást követő héten át folyamatosan heti két alkalommal bőr alá adott 15 mg/kg dózissal – ami az AUC-alapú szérumkoncentráció tekintetében 27-szerese volt annak, ami emberben az ajánlott 25 mg-os dózis után mérhető – LIFMIOR-kezelés során nem mutatkozott dóziskorlátozó vagy célszervi toxicitás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannit (E421)

Szacharóz

Trometamol

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

A feloldást követően felhasználásra kész állapotban a kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolva 6 órán keresztül bizonyított. Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti tárolás idejéért és a tárolás körülményeire a felhasználó a felelős, és ez normális esetben legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten történő tárolás mellett nem lehet hosszabb, mint 6 óra, kivéve, ha a feloldás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A LIFMIOR legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Atlátszó injekciós üveg (4 ml, I. típusú üveg) gumidugóval, alumínium kupakkal és lepattintható műanyag védőkoronggal lezárva. A LIFMIOR-t injekcióhoz való vízzel előretöltött fecskendővel forgalmazzák. A fecskendők I. típusú üvegből készültek.

A doboz 4 db, 8 db vagy 24 db injekciós üveg LIFMIOR-t; 4 db, 8 db vagy 24 db előretöltött oldószeres fecskendőt; 4 db, 8 db vagy 24 db tűt; 4 db, 8 db vagy 24 db injekciós üveg feltétet és 8 db, 16 db vagy 48 db alkoholos törlőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

A LIFMIOR-t használat előtt 1 ml injekcióhoz való vízzel kell oldani, és subcutan kell beadni. A LIFMIOR nem tartalmaz antibakteriális konzerváns, ezért az injekcióhoz való vízzel elkészített oldatokat a lehető leghamarabb, a feloldástól számított 6 órán belül fel kell használni. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halványsárg/halványbarna színűnek kell lennie, szemese, pehely, részecske nélkül. Kevés fehér hab maradhat az injekciós üvegben, ez normális. Nem használható a LIFMIOR, ha a teljes pormennyiség nem oldódik fel 10 percen belül. Ha ez előfordul, kezdje újra egy másik injekciós üveggel.

A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „UTASÍTÁSOK A LIFMIOR INJEKCIÓ ELKÉSZÍTÉSÉRE ÉS BEADÁSÁRA”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. február 13.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
LIFMIOR 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

Az etanercept egy humán tumor nekrozis faktor receptor (p 75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával. Az etanercept, a humán tumor nekrozis faktor-2 receptor (TNFR2/p75) extracelluláris ligandkötő doménjéből és a humán IgG1 Fc doménjéből kialakított kiméra dimerizált terméke. Az Fc komponens tartalmazza az emberi IgG1 kapocsrégióját, a CH₂ és CH₃ részeket, de nem tartalmazza a CH₁ régiót. Az etanercept 934 aminosavból álló 150 kilodalton molekulatömegű fehérje. Az etanercept specifikus aktivitása 1,7 x 10⁶ egység/mg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat átlátszó és színtelen vagy halványsárga/halványbarna színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A LIFMIOR metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumaszerű ízületi gyulladás kezelésén javallott felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) – beleértve a metotrexátot is (ha nem ellenjavallt) – hatása nem volt megfelelő.

A LIFMIOR önmagában is alkalmazható a metotrexátra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való folyamatos kezelés nem alkalmas.

A LIFMIOR olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javallott, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek.

A LIFMIOR, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarthritis (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére gyermekek és serdülők esetében 2 éves kortól, akiknél a metotrexát kezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a metotrexát-kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik intoleránsnak bizonyultak a metotrexátra.

Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a szokásos kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik arra intoleránsnak bizonyultak.

A LIFMIOR hatását 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták.

Arthritis psoriatica

Aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőttekben, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerek hatása nem volt megfelelő. A LIFMIOR kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiailag dokumentálhatóan csökkenti a preiferiális ízületi károsodás mértékét a betegség poliarticularis szimmetrikus altípusában szenvedő betegek esetében.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára.

Non-radiológiai axiális spondyloarthritis

Súlyos, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MR), és nem mutattak megfelelő választ a nemsteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAIDs).

Plakkos psoriasis

Felnőttek közepesen súlyos, ill. súlyos plakkos psoriasis kezelésére azon esetben, ha más szisztémás terápiára – beleértve a ciklosporint, metotrexátot és psoralen + UV-A fény (PUVA) alkalmazását – nem reagált, vagy az kontraindikált volt, vagy a beteg nem tolerálta (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

Krónikus, súlyos plakkos psoriasis kezelésére gyermekeknek és serdülőknél 6 éves kortól azon esetben, ha más szisztémás terápia vagy fényterápia nem volt megfelelő, vagy a beteg nem tolerálta.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan szakorvos javasolhatja a LIFMIOR-t, illetve gondolhatja a LIFMIOR-terápiában részesülő betegeket a rheumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a non-radiológiai axiális spondyloarthritis, a plakkos psoriasis, illetve a gyermekekori plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A LIFMIOR-ral kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk.

A LIFMIOR 10 mg-os, 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kapható.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg LIFMIOR. Heti egy alkalommal 50 mg LIFMIOR is adható, mely biztonságosnak és hatékonynak bizonyult (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és non-radiológiai axiális spondyloarthritis Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR.

A rendelkezésre álló adatok fenti indikációk mindegyikénél arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés megkezdését követő 12 héten belül jelentkezik. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg ebben az időintervallumban.

Plakkos psoriasis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR. Alternatívaként heti két alkalommal 50 mg adható legfeljebb 12 hétig, amelyet követően, ha szükséges, hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg dózis adandó. A LIFMIOR-kezelést a remisszió eléréséig, legfeljebb 24 hétig kell folytatni. Néhány felnőtt betegnél 24 hétnél tovább tartó folyamatos kezelés lehet megfelelő (lásd 5.1 pont). A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást. Ha a LIFMIOR-kezelés újraindítása szükséges, a fenti indikációs útmutatót kell követni. A dózis heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg legyen.

Speciális populációk

Máj- és vesekárosodás

Nem szükséges a dózis változtatása.

Idősek

A terápiás dózison nem szükséges változtatni, az alkalmazás módja és az adagolás megegyezik a 18-64 éves betegekével.

Gyermekek és serdülők

A LIFMIOR adagolása gyermekkorú betegek számára a testtömegtől függ. A 62,5 kg-nál kisebb testtömegű betegek adagját a por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy a por oldatos injekcióhoz készítmény alkalmazásával mg/ttkg alapján számolni kell pontosan kell meghatározni (lásd lentebb az indikációk szerinti adagolást). A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek adagját a fix dózist tartalmazó előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból lehet beadni.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Az ajánlott adag 0,4 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb LIFMIOR) heti kétszeri alkalmazása bőr alá adott injekció formájában úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/ testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 4 hónap után nem mutatnak választ

A 10 mg-os injekciós üveg kiszerelés megfelelőbb lehet juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

Két-három éves korú gyermekek körében formális klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor betegregiszterből származó, korlátozott számú biztonságossági adat arra utal, hogy a biztonságossági profil 2-3 éves korú gyermekeknél hasonló, mint amit felnőtteknél és 4 éves vagy annál idősebb gyermekeknél tapasztaltak heti 0,8 mg/ttkg subcutan beadott dózis mellett (lásd 5.1 pont).

Alkalanosságban véve a LIFMIOR-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében juvenilis idiopathiás arthritis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Gyermeckori plakkos psoriasis (6 éves korban és a fölött)

Az ajánlott adag 0,8 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) heti egyszeri alkalmazása legfeljebb 24 héten keresztül. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást.

Ha a LIFMIOR-ral történő újbóli kezelés javallott, akkor a fenti kezelési időtartamra vonatkozó útmutatást kell követni. A dózisonak 0,8 mg/testtömegkg-nak (dózisonként legfeljebb 50 mg) kell lennie, hetente egyszer.

Általánosságban véve a LIFMIOR-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében plakkos psoriasis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A LIFMIOR-t subcutan injekció formájában kell beadni (lásd 6.6 pont).

A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására”.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szepszis vagy szepszis kockázata.

Nem kezdhető LIFMIOR-kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn – ideértve a krónikus, illetve helyi infekciókat is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a beadott gyógyszerek kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát egyértelműen rögzíteni kell a beteg dokumentációjában (vagy fel kell jegyezni abban).

Infekciók

A betegeknél a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után vizsgálni kell az infekciók meglétét, figyelembe véve, hogy az etanercept átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 70 óra (7 órától 300 óráig terjedően).

Súlyos fertőzéseket, szepszist, tuberkulózist és opportunistá infekciókat, köztük invazív gombafertőzéseket, listeriosist és legionellózist jelentettek a LIFMIOR alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 pont). Ezeket a fertőzéseket baktériumok, mycobacteriumok, gombák, vírusok és paraziták (köztük protozoonok) okozták. Néhány esetben, különösen a gombafertőzéseket és más opportunistá infekciókat nem ismerték fel, ami a megfelelő kezelés kései elkezdéséhez, és olykor halálhoz vezetett. A betegeknél infekciók keresésekor figyelembe kell venni a releváns opportunistá infekció (pl. az endémiás mycosisok expozíciójának) kockázatát.

Azok a betegek, akiknél a LIFMIOR-kezelés mellett friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést igényelnek. Súlyos fertőzések esetében a LIFMIOR terápiát haladéktalanul meg kell szakítani. A LIFMIOR hatásosságát és biztonságosságát krónikus fertőzésben szenvedő betegeknek nem vizsgálták. Az orvosnak a LIFMIOR terápiát alaposan mérlegelnie kell olyan betegek esetében, akiknél rekurrens vagy krónikus fertőzések figyelhetők meg, vagy olyan alaptervesség esetén, mely hajlamossá teheti a beteg további fertőzésekre, ilyen például az előrehaladott vagy rosszul beállított diabetes mellitus.

Tuberkulózis

LIFMIOR-ral kezelt betegeknek aktív tuberkulózisos eseteket jelentettek, beleértve a miliáris tuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberkulózis meglétét. A kivizsgálásnak ki kell terjednie arra, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberkulózis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberkulózissal a beteg, valamint a korábbi és / vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiára. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen, elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt ezen vizsgálati eredmények feltüntetése a beteginformációs adatlapon. A felírást végző orvosokat figyelmeztetni kell az ál-negatív tuberkulin

bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatára, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos személyeknél.

Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető LIFMIOR-kezelés. Inaktív („látens”) tuberkulózis diagnózis esetén a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózist kezelését el kezdeni a megfelelő tuberkulózis-ellenes terápiával, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ebben az esetben a LIFMIOR-terápia előny-kockázat arányát igen körültekintően mérlegelni kell.

Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a LIFMIOR-kezelés során vagy a kezelés után tuberkulózisra utaló jelek / tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás / súlyvesztés, hőemelkedés) jelentkeznek, kérjen orvosi segítséget.

Hepatitis B reaktiválódása

A korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződött, és egyidejűleg TNF-antagonistákat, köztük LIFMIOR-t kapó betegeknek a hepatitis B reaktiválódását jelentették. Ezek között voltak olyan jelentések is, ahol anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeknek reaktiválódott a hepatitis B. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a betegeknek vizsgálni kell a HBV-fertőzést. Azonál a betegnél, akinek a HBV-fertőzés vizsgálati eredménye pozitív, hepatitis B kezelésben jártas orvossal történő konzultáció javasolt. Óvatosság szükséges olyan betegek LIFMIOR-ral történő kezelése során, akik korábban HBV-vel fertőződtek. Ezeknél a betegeknek a terápia alatt végig, majd több hétig a terápia befejezése után is figyelemmel kell kísérni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek kialakulását. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a HBV-vel fertőződött betegek antivirális kezelésével párhuzamosan folytatott TNF-antagonista terápiairól. Azonál a betegnél, akinek kialakul a HBV-fertőzés, a LIFMIOR-t le kell állítani, és hatékony antivirális terápiát és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Hepatitis C súlyosbodása

LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében a hepatitis C súlyosbodásáról számoltak be. A LIFMIOR-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél az anamnézisben hepatitis C szerepel.

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és az anakinrával történő egyidejű kezelés fokozza a súlyos fertőzések és a neutropenia kockázatát a LIFMIOR monoterápiához képest. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így a LIFMIOR és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Egyidejű kezelés abataceptttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Allergiás reakciók

A LIFMIOR-kezelésével kapcsolatosan jelentenek allergiás reakciókat. Az allergiás reakciók között szerepel angioödéma és csalánkiütés, valamint előfordultak súlyos reakciók. Amennyiben súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakciót észlelnek, a LIFMIOR használatát azonnal fel kell függeszteni, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az előretöltött fecskendő tűvédője latexet (száraz, természetes gumi) tartalmaz, amely túlérzékenységi reakciókat okozhat, ha olyan személy fogja meg a tűt vagy olyan személy kapja az injekciót, aki ismerten vagy valószínűleg latex allergiás.

Immunszuppresszió

TNF-antagonista terápia során, így LIFMIOR-kezelésnél lehetséges, hogy a TNF gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt a kezelés hatással van a szervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére. Rheumatoid arthritisben szenvedő, LIFMIOR-ral kezelt 49 felnőtt beteg esetében végzett vizsgálat során nem találtak

bizonyítékot a késői típusú hypersensitivitas, valamint az immunglobulinok szintjének csökkenésére, továbbá az effektor sejtpopuláció számának változására.

Két juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő beteg esetében varicella infekció és asepticus meningitis jelei és tünetei jelentkeztek, amelyek szövődménymentesen meggyógyultak. Varicella fertőzésnek különösen kitett betegek esetében a LIFMIOR-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, és mérlegelni kell a profilaktikus varicella zoster immunglobulin kezelést.

A LIFMIOR biztonságosságát és hatásosságát immunszuprimált állapotban lévő betegek esetében nem vizsgálták.

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

Szolid és haematopoeticus malignitások (kivéve a bőrrákot)

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és a tüdőcarcinómát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.8 pont).

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő, és a placebóval kezelt betegek utánkövetése is rövidebb ideig tartott, mint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeké. TNF-gátlókkal kezelt betegeknél leukaemia kialakulásának eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követő időszakban. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és leukaemia kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más haematopoieticus vagy szolid malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a TNF-gátlókkal végzett terápia elkezdésének megfontolásakor, ha a beteg kórtörténetében malignus betegség szerepel, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor.

A forgalomba hozatalt követő időszakban TNF-gátlókkal, köztük LIFMIOR-ral kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) – olykor halálos kimenetelű – malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek körülbelül felében lymphoma lépett fel. A többi esetben különböző malignitások alakultak ki, beleértve olyan ritka malignus betegségeket is, amik tipikusan az immunszuppresszióval állnak összefüggésben. TNF-gátlókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki malignitások kialakulásának kockázata.

Bőrrák

Melanoticus és a melanoticus bőrrákot (non-melanoma skin cancer – NMSC) jelentettek TNF-antagonistákkal, köztük LIFMIOR-ral kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően LIFMIOR-ral kezelt betegeknél rendkívül ritka esetekben Merkel-sejtes carcinomát jelentettek. Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnél, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél.

A klinikai vizsgálatok eredményeit együttesen vizsgálva több esetben forult elő amelanoticus bőrrák a LIFMIOR-t kapó betegeknél, mint a kontroll-csoportban, különösen a psoriasis miatt kezelt betegeknél.

Védőoltások

Élő oltóanyag nem adható LIFMIOR-ral egyidőben. Nem áll rendelkezésre adat LIFMIOR-ral kezelt betegeknek adott élő oltóanyag által közvetett módon okozott fertőzéssel kapcsolatban. Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban az arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek közül 184 a 4. héten egy multivalens pneumococcus polyszacharid vakcinát is kapott. Ebben a vizsgálatban a legtöbb LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg képes volt a pneumococcus polyszacharid vakcina elleni hatékony B-sejtes immunválasz kifejtésére, de a titerek

együttesen kissé alacsonyabbak voltak, és néhány beteg esetében a titer kétszerese volt a LIFMIOR-ral nem kezelt betegekéhez viszonyítva. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Autoantitest képződés

A LIFMIOR terápia autoimmun autoantitestek képződését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

LIFMIOR-ral kezelt betegekben ritkán pancytopenia, igen ritkán aplasticus anaemia (esetenként fatális kimenetellel) fordult elő. Ha az anamnézisben vérképződés szerepel, a LIFMIOR-kezelést különös körültekintéssel kell folytatni. Fel kell hívni a betegek vagy szülők/gondozók figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvosához, ha vérképződésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. állandó láz, torokgyulladás, vérzés, sápadtság). Az ilyen beteget sürgősen ki kell vizsgálni, beleértve a teljes vérképet is. Véreképződés fennállása esetén a LIFMIOR-kezelést fel kell függeszteni.

Neurológiai megbetegedések

A LIFMIOR-kezelés során ritkán központi idegrendszeri demyelinisatiós elváltozást jeleztek (lásd 4.8 pont). Ezen felül ritkán perifériás demyelinisatiós polyneuropathiákat jeleztek (köztük Guillain-Barré szindrómát, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát, demyelinisatiós polyneuropathiát és multifocalis motoros neuropathiát). Bár sclerosis multiplexben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat nem végeztek, más TNF- α antagonistákkal sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatokban a betegség aktivitásának fokozódását tapasztalták. Korábbi vagy meglévő demyelinisatiós elváltozásban, ill. azok esetében, akiknek fokozott kockázatuk van demyelinisatiós betegség kialakulására, a neurológiai vizsgálatot is figyelembe véve, az előny/kockázat alapos mérlegelése után lehet LIFMIOR-kezelést indítani.

Kombinációs terápia

Egy két évig tartó rheumatoid arthritises betegek körében végzett kontrollos klinikai vizsgálatban a LIFMIOR és a metotrexát kombinációja nem eredményezett a biztonságosságot érintő, nem várt eseményt, és a LIFMIOR biztonságossági profilja metotrexáttal kombinációban adva megegyezett a LIFMIOR-, illetve metotrexát monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban jelentettekkel. A kombináció biztonságosságát bizonyító hosszútávú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. A LIFMIOR és más bázisterápiás készítmények (DMARD) kombinációjának hosszú távú biztonságossága nem igazolt.

A LIFMIOR alkalmazását egyéb szisztémás kezeléssel vagy fototerápiával kombinációban nem tanulmányozták psoriasisban.

Vese- és májkárosodás

Farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) szerint nem szükséges a terápiás dózis megváltoztatása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetében, ugyanakkor ilyen betegeknél kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség (congestiv szívelégtelenség)

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az orvosoknak körültekintően kell eljárniuk a LIFMIOR alkalmazásakor. Egyes posztmarketing jelentések a LIFMIOR-t kapó betegeknél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be, azonosítható kiváltó tényezőkkel vagy azok nélkül. Ritkán ($<0,1\%$) beszámoltak a pangásos szívelégtelenség új eseteinek kialakulásáról, köztük olyan betegeknél jelentkező pangásos szívelégtelenségről, akiknél nem volt ismert korábbi cardiovascularis megbetegedés. Ezeknek a betegeknél egy része 50 évesnél fiatalabb volt. A hatásosság hiánya miatt idő előtt fejeződött be az a két nagy klinikai vizsgálat, amely a LIFMIOR-nak a pangásos szívelégtelenség kezelésére irányuló alkalmazását értékelte. Bár nem bizonyított, de a két vizsgálat egyikének adatai arra utalnak, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegeknél lehetséges tendencia mutatkozik a pangásos szívelégtelenség romlására.

Alkoholos hepatitis

Egy, II. fázisú, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban 48 kórházi kezelés alatt álló, közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő beteget kezeltek LIFMIOR-ral vagy placebóval. A

LIFMIOR nem volt hatásos, és a LIFMIOR-ral kezelt betegeknel 6 hónap után jelentősen magasabb volt a halálozási arány. A kezelőorvosnak fokozott elővigyázatossággal kell a LIFMIOR-t alkalmaznia olyan betegeknel, akik közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvednek.

Wegener-granulomatosis

Egy, placebo-kontrollos vizsgálat szerint, ahol 89 felnőtt beteget az alapkezelés mellett (amely magába foglalta a ciklofoszfamidot vagy metotrexátot és glükokortikoidokat) 25 hónapig (medián időtartam) LIFMIOR-ral is kezelték, a LIFMIOR nem bizonyult hatásosnak a Wegener-granulomatosis kezelésében. Azoknál a betegeknel, akik LIFMIOR-kezelésben részesültek, lényegesen magasabb volt a különböző típusú, nem bőrhöz kapcsolódó malignitások előfordulása, mint a kontroll-csoport esetében. A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatosis kezelésére.

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknel

Diabetes miatt kezelt betegeknel a LIFMIOR-terápia megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be, ami az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelte.

Speciális populációk

Idősek

Rheumatoid arthritisben, arthrititis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticaiban végzett III. fázisú vizsgálatokban összességében nem volt különbség a LIFMIOR-t kapó 65 évnél idősebb betegek és a fiatalabb betegek között a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos fertőzések tekintetében. Ugyanakkor idős betegek kezelésekor körültekintéssel kell eljárni, és különös figyelmet kell fordítani az infekciók előfordulására.

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a gyermekgyógyászati betegek részére – összhangban az aktuális immunizálási szabályokkal – a szükséges védőoltásokat a LIFMIOR terápia bevezetése előtt adják be (lásd fentebb a Védőoltások című részt).

Gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease – IBD) és uveitis juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt betegeknel

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során IBD és uveitis eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR-ral, illetve csak anakinrával kezelt betegeknel (korábbi adatok).

Ezen kívül emően egy, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben a LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR terápiát kapó betegeknel (lásd 4.4 és 4.8 pont). A LIFMIOR és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott.

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Egyidejű kezelés szulfaszalazinnal

Abban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dóziszú szulfaszalazint és

LIFMIOR-t is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak LIFMIOR-t vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert. A szulfaszalazinnal kombinált kezelés mérlegelésekor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie.

Nincs interakció

A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölcsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfaszalazint), nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkel és metotrexáttal sem. Lásd a 4.4 pont vakcinációval kapcsolatos tanácsait.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszer-interakciót a metotrexáttal, digoxinnal vagy warfarinnal végzett vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek meg kell fontolniuk a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a LIFMIOR kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

Terhesség

A patkányokon és nyulakon végzett fejlődés-toxicitási vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Az etanerceptnek a terhesség kimenetelére kifejtett hatásait két obszervációs kohorszvizsgálatban tanulmányozták. Az egyik obszervációs vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordultak elő jelentős születési rendellenességek azon terhességek esetében, amelyekben az anya az első trimeszter alatt etanerceptet kapott ($n = 370$), összehasonlítva mindazon terhességekkel, amelyekben az anya nem kapott sem etanerceptet, sem egyéb TNF-antagonistát ($n = 164$) (korrigált esélyhányados 2,4, 95%-os CI: 1,0–5,5). A jelentős születési rendellenességek típusai megfeleltek az általános populációban leggyakrabban jelentetteknek, nem azonosítottak konkrét mintázatot a rendellenességek típusai tekintetében. Nem észlelték a spontán vetélés, a halvaszületés, a koraszülés vagy a terhesség során bekövetkező kisfokú malformatio előfordulási gyakoriságának változását. Egy másik obszervációs, több országot felölelő regisztervizsgálatban, amelyben a terhesség első 90 napja során etanercepttel kezelt nőknél ($n = 425$) és nem biológiai szerrel kezelt nőknél ($n = 3497$) hasonlították össze a terhesség nemkívánatos kimeneteleinek kockázatát, nem figyelték meg a jelentős születési rendellenességek fokozott kockázatát (esélyhányados [OR] = 1,22, 95%-os CI: 0,79–1,90; korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 ország, anyai betegség, életkor és a terhesség korai szakaszában való dohányzás alapján korrigálva). Ez a vizsgálat a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a halvaszületés, illetve az első életévben bekövetkező fertőzések kockázatának emelkedését sem mutatta azoknál a csecsemőknél, akiket a terhesség alatt etanercepttel kezelt nők hoztak világra. Terhesség alatt a LIFMIOR csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

Az etanercept átjut a placentán, és a terhesség alatt LIFMIOR-al kezelt nőbetegek gyermekeinek szérumban kimutatható volt az etanercept. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert, de a gyermekek azonban fokozott fertőzésveszélynek lehetnek kitéve. Általában nem javasolt élő vakcinát adni a csecsemőknek az anya utolsó LIFMIOR adagjának beadásától számított 16 héten belül.

Szoptatás

A beszámolók szerint subcutan alkalmazás után az etanercept kiválasztódik a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban subcutan beadás után az etanercept kiválasztódott az anyatejbe, és kimutatható volt az újszülött szérumban is. Mivel az immunglobulinok, sok gyógyszerrel egyetemben, kiválasztódhatnak az emberi anyatejbe, ezért a LIFMIOR alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és postnatalis toxicitásával, az etanercept

fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (mint például a szúrás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, viszketés, kivörösödés és vérzés), fertőzések (mint például a felső légúti fertőzések, bronchitis, húgyhólyag fertőzések és bőrfertőzések), allergiás reakciók, autoantitestek kialakulása, viszketés és láz.

A LIFMIOR esetén súlyos mellékhatásokat is jelentettek. A TNF-antagonisták, mint a LIFMIOR, befolyásolják az immunrendszert és alkalmazásuk befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel és a daganatokkal szembeni védekezését. Súlyos fertőzés LIFMIOR-ral kezelt 100 betegből kevesebb, mint 1-nél jelentkezik. Halálos kimenetelű és az életet veszélyeztető fertőzéseket és szepszist jelentettek. A LIFMIOR alkalmazása mellett különböző malignus daganatokat is jelentettek, beleértve az emlőrákot, a tüdőrákot, a bőrrákot és a nyirokcsomók daganatait (lymphoma).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Ezek közé tartoznak a pancytopenia ritka esetei és az aplasticus anaemia nagyon ritka esetei. Ritkán centrális és nagyon ritkán perifériás demielinizációs elváltozásokat figyeltek meg a LIFMIOR alkalmazása mellett. Ritkán lupust, lupussal társuló elváltozásokat és vasculitist jelentettek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája a felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatok eredményein és a posztmarketing tapasztalatokon alapul.

A szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági sorrend (az adott mellékhatást feltehetően megtapasztaló betegek száma) szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nagyon ritka $< 1/10\ 000$	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Infekció (köztük felső légúti infekció, bronchitis, cystitis, bőr infekció)*		Súlyos infekció (köztük pneumonia, cellulitis, bakteriális arthritis, szepszis és parazita fertőzés)*	Tuberkulózis, opportunista infekció (beleértve az invazív gomba-, protozoon-, bakteriális, atípusos mycobacterialis, vírusos fertőzéseket és a legionellát)*		A hepatitis B reaktiválódása, listeria
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Amelanotikus bőrrák* (lásd 4.4 pont)	Malignus melanoma (lásd 4.4 pont), limfoma, leukaemia		Merkel-sejtes carcinoma (lásd 4.4 pont)

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek			Thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, neutropenia	Pancytopenia*	Aplasticus anaemia*	Haematophagias histiocytosis (makrofág aktivációs szindróma)*
Immunrendszeri betegségek		Allergiás reakciók (lásd „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei” című részt), autoantitest képződés*	Vasculitis (beleértve az antineutrophil cytoplasma-antitest pozitív vasculitist is)	Súlyos allergiás/anaphylaxiás reakciók (többek között angioödéma, bronchospasmus), sarcoidosis		Dermatomyositis tüneteinek rosszabbodása
Idegrendszeri betegségek				A központi idegrendszer demyelinisációs eseményei, amelyek sclerosis multiplexre vagy helyi demyelinizációra (pl. látóideggyulladás és myelitis transversalis) utalnak (lásd 4.4 pont), perifériás demyelinisációs események, beleértve a Guillain-Barré szindrómát, a krónikus gyulladásos demyelinisációs polyneuropathiát és a multifocalis motoros neuropathiát (lásd 4.4 pont), görcsök		
Szembetegségek			Uveitis, scleritis			
Szívbetegségek			Pangásos szívelégtelenség súlyosbodása (lásd 4.4 pont)	Újonnan megjelenő pangásos szívelégtelenség (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek				Intersticiális tüdőbetegség (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist is)*		
Máj- és epebetegségek			Emelkedett májenzimszint*	Autoimmun hepatitis*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei		Viszketés, kiütés	Angioödéma, psoriasis (beleértve az új előfordulást vagy állapotromlást és a pustularis, elsődlegesen a tenyéren és a talpon előforduló formát), csalánkiütés, psoriasis-szerű kiütés	Stevens-Johnson szindróma, cutan vasculitis (beleértve a hypersensitivitas vasculitist), erythema multiforme, lichenoid reakciók	Toxikus epidermális nekrolízis	

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei				Cutan lupus erythematosus, subcutan cutan lupus erythematosus, lupus-szerű szindróma		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadási helyének reakciói (köztük vörzés, véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat)*	Láz				

*Lásd alább, az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása című részt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

A megközelítően 6 évig tartó vizsgálatok során a 4114 LIFMIOR-ral kezelt, köztük 2 évig aktív kontrollos vizsgálatban 231 LIFMIOR-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritises beteg között 129 esetben észlelték különféle típusú, új malignus betegség kifejlődését. Ez az arány és incidencia megfelel a populációs vizsgálatok adatai alapján várható értékeknek. A 240 LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával készült, és megközelítőleg 2 évig tartó klinikai vizsgálatok eredményei összesen 2 malignitás kialakulásáról számoltak be. A több mint két évig tartó klinikai vizsgálatoknál 351 spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből 6 LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében számoltak be malignitásról. A LIFMIOR-ral kettős-vak és nyílt elrendezésű vizsgálatokban 2,5 évig terjedő időtartamban kezelt, egy 2711 plakkos psoriasisos betegből álló csoportban 30 malignus betegséget és 43 amelanoticus bőrrákot jelentettek.

Klinikai vizsgálatok során összesen 18 lymphomás megbetegedést jelentettek egy 7416 rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből álló csoportban, akiket LIFMIOR-ral kezelték.

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és tüdőcarcinomát, valamint a lymphómát) érkeztek jelentések (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók

A LIFMIOR-ral kezelt rheumás betegek és a placebo terápia összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók incidenciája szignifikánsan magasabb volt (36%), mint azoknál, akik placebo kezelésben (9%) részesültek. Az injekció beadása során észlelt reakciók rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Az átlagos időtartam hozzávetőlegesen 3-5 nap volt. A legtöbb beadást követő helyi reakció nem igényelt kezelést a LIFMIOR-csoportban, akiket mégis gyógyszeres kezelésnek vetettek alá, többségében lokális készítményeket, mint kortikoszteroidot vagy orális antihisztaminokat kaptak. Ezen kívül néhány beteg esetében bőrreakció-memória jelentkezett, melyet a legújabb beadási hely és egy korábbi beadási hely területén szimultán jelentkező beadást követő helyi reakció jellemez. Ezek a reakciók általában átmenetinek bizonyultak, és nem igényeltek gyógyszeres kezelést.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek körében végzett kontrollos vizsgálatokban a kezelés első 12 hetében a LIFMIOR-ral kezelt betegek kb. 13,6%-ánál alakult ki helyi reakció az injekció beadásának helyén, szemben a placebóval kezeltéknél megfigyelt 3,4%-kal.

Súlyos fertőzések

A placebo-kontrollos vizsgálatok nem mutattak magasabb incidenciát a súlyos infekciók (halálos, életveszélyes, kórházi ápolást vagy intravénás antibiotikum kezelést igénylő események) esetében. A LIFMIOR-ral maximum 48 hónapig kezelt rheumatoid arthritises betegek 6,3%-ánál lépett fel súlyos fertőzés. Ezek közé tartoztak: tályog (különböző helyeken), bacteriaemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (feltételezett), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, lábszárfekély, szájfertőzés, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, szepszis, septicus arthritis, sinusitis, bőrfertőzés, bőrfekély, húgyúti fertőzés, vasculitis és sebfertőzés. A kétéves aktív kontrollos vizsgálatban, ahol a betegek csak LIFMIOR, csak metotrexát, vagy LIFMIOR és metotrexát kombinációs kezelésben részesültek, a súlyos infekciók gyakorisága az egyes csoportokban hasonló volt. Mindazonáltal nem lehet kizárni, hogy a LIFMIOR kombinációja metotrexáttal a fertőzések gyakoriságának emelkedésével járhat együtt.

A plakkos psoriasis miatt LIFMIOR-ral és placebóval kezelt betegek infekció rátája között nem mutattak ki különbséget a maximum 24 hétig tartó placebo-kontrollos vizsgálatokban. A LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében megfigyelt súlyos fertőzések között előfordult cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *Streptococcus* okozta fascitis, myositis, septicus sokk, diverticulitis és tályog. A kettős-vak és nyílt elrendezésű arthritis psoriatica vizsgálatokban egy LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében jelentettek súlyos fertőzést (pneumóniát).

A LIFMIOR-kezelés kapcsán leírtak súlyos és fatális infekciókat. A jelentett patogének baktériumok, mycobaktériumok (tuberculosis is), vírusok és gombák voltak. Ezek közül néhány a LIFMIOR terápia kezdetét követő néhány héten belül jelentkezett a rheumatoid arthritis mellett fennálló, arra hajlamosító betegségben (pl. diabetes mellitus, pangásos szívelégtelenség, aktív vagy krónikus fertőzések a kórtörténetben) szenvedőkön (lásd 4.4 pont). Igazolt szepszisben a LIFMIOR-kezelés fokozhatja a betegek mortalitását.

A LIFMIOR-ral kapcsolatban opportunista infekciókat jelentettek, beleértve az invazív gomba-, parazita- (köztük protozoon-), vírusos (köztük herpes zoster), valamint bakterális (köztük *Listeria* és *Legionella*) és atípusos mycobacterium fertőzéseket is. Klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok szerint az opportunista infekciók teljes incidenciája 0,09% volt a 15 402, LIFMIOR-t kapó betegnél. Az expozíció-korrigált arány 0,06 esemény/100 betegév volt. Posztmarketing tapasztalatok alapján a világszerte jelentett opportunista infekciók körülbelül fele invazív gombafertőzés volt. A leggyakrabban jelentett invazív gombafertőzések között a *Candida*, a *Pneumocystis*, az *Aspergillus* és a *Histoplasma* szerepelt. Azoknál a betegeknél, akiknél opportunista infekció alakult ki, a halálos kimenetelért az esetek több mint a felében az invazív gombafertőzések tehetők felelőssé. A halálos kimenetelű jelentett eset többsége *Pneumocystis* pneumóniás, aspecifikus szisztémás gombafertőzésben és aspergillosisban szenvedő betegeknél történt (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A felhívott betegeken a kezelés során különböző időpontokban szerológiai vizsgálatokat végeztek autoantitestek kimutatására. Azoknak a rheumatoid arthritises betegeknél az aránya, akiknél az antinukleáris antitest titer (ANA) a vizsgált periódus alatt vált pozitívvá ($\geq 1:40$) magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt (11%), mint a placebo csoportban (5%). Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a vizsgált időtartam alatt a radioimmunoassay-vel meghatározott kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá vált, szintén magasabb volt a LIFMIOR csoportban (15%), mint a placebo csoportban (4%). A kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá válását *Crithidia luciliae* assay-ben is gyakrabban észlelték a LIFMIOR-ral kezelt csoportban (3%), mint a placebo csoportban (0%). Az antikardiolipin antitesteket termelő betegek aránya hasonlóan magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt, mint a placebo csoportban. A hosszú távú LIFMIOR terápia hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert.

Ritkán olyan – köztük rheumatoid faktor pozitív – betegekről érkeztek jelentések, akik a klinikai kép és biopszia alapján lupus-szerű szindrómával vagy szubakut cutan lupusszal, illetve discoid lupusszal kompatibilis bőrkiütésekkel összefüggésben egyéb antitesteket termeltek.

Pancytopenia és aplasticus anaemia

Egyes posztmarketing jelentések pancytopeniáról és aplasticus anaemiáról számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,06% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka”). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,47% volt („nem gyakori”). Vannak interstitialis tüdőbetegségről (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist) szóló posztmarketing jelentések, melyek némelyike halálos kimenetelű volt.

Egyidejű kezelés anakinrával

Azon vizsgálatokban, amelyekben a felnőtt betegek párhuzamosan részesültek LIFMIOR és anakinra kezelésben, a súlyos fertőzések rátája magasabb volt, mint a csak LIFMIOR-t kapó betegek esetében, és a betegek 2%-a (3/139) esetében alakult ki neutropenia (abszolút neutrofilszám < 1000 mm³). A neutropenia idején egy beteg esetében alakult ki cellulitis, amely a hospitalizációt követően rendeződött (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett májenzimszintek

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatainak kettős vak, placebo-kontrollt tartalmazó szakaszaiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,54% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („nem gyakori”). A kontrollos klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszaiban, azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 4,18% volt („gyakori”).

Autoimmun hepatitis

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az autoimmun hepatitis előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,02% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka” gyakoriság). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az autoimmun hepatitis gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,24% volt („nem gyakori” gyakoriság).

Gyermekek és serdülők

Nemkívánatos hatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél

Általában a mellékhatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél mind azok típusát, mind azok előfordulási gyakoriságát illetően megegyeznek a felnőtteknél leírt mellékhatásokkal. A felnőttektől való eltérések és más speciális megfontolások a következőkben kerülnek összefoglalásra.

A 2-18 éves korú, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegekkal végzett klinikai vizsgálatok során jelentett fertőzések általában enyhe vagy közepesen súlyos lefolyásúak, és hasonlóak voltak a járóbeteg-ellátásban a gyermekgyógyászati populációban általában előforduló fertőzésekhez. Súlyos mellékhatásokat jelentettek, beleértve az asepticus meningitis jeleivel és tüneteivel járó varicella fertőzést, amely maradványtünet nélkül gyógyult (lásd még 4.4 pont), appendicitist, gastroenteritist, depressziót/személyiségzavart, bőrfekélyt, oesophagitist/gastritist, streptococcus A okozta szeptikus sokkot, I-es típusú diabetes mellitust, lágyszövet- és posztoperatív sebfertőzést.

Egy, 4 és 17 év közötti korú, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkal végzett vizsgálatban 69 gyermek közül 43 esetén (62%) észleltek fertőzést a vizsgálat három hónapja alatt (nyílt vizsgálat),

és a fertőzések gyakorisága és súlyossága hasonló volt a nyílt kiterjesztéses terápia 12 hónapját befejező 58 betegben. A mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a LIFMIOR terápia mellett rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteken észlelt mellékhatásokhoz. A mellékhatások többsége enyhének bizonyult. Számos mellékhatás azonban gyakrabban fordult elő a 69 juvenilis idiopathiás arthritises beteg esetében, akik 3 hónapon át kaptak LIFMIOR-t, mint a 349 felnőtt rheumatoid arthritises beteg körében. Ezek közé tartozott a fejfájás (19%, 1,7 esemény/betegév), émelygés (9%, 1,0 esemény/betegév), hasi fájdalom (19%, 0,74 esemény/betegév) és a hányás (13%, 0,74 esemény/betegév).

Juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatok során 4 esetben jelentettek makrofág aktivációs szindrómát.

Vannak a LIFMIOR-ral kezelt, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel kapcsolatos, gyulladásos bélbetegségről és uveitistről szóló, a forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatokon alapuló jelentések, köztük nagyon kis számú olyan eset is, ami a kezelés újraindításakor ismételt előfordulást jelez (lásd 4.4 pont).

Nemkívánatos hatások plakkos psoriasis miatt kezelt gyermekeknél

Egy, 48 hetes, 4 és 17 év közötti korú, 211 gyermekkori plakkos psoriasis miatt kezelt beteggel végzett vizsgálatban a jelentett mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a korábban leírt, plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rheumatoid arthritises betegekben végzett klinikai vizsgálatok során dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg. A legnagyobb vizsgált dózis az intravénásan adott 32 mg/m² LIFMIOR telítődózis volt, amelyet heti két alkalommal bőr alá adott 16 mg/m² dózisú kezelés követett. Egy rheumatoid arthritises beteg tévedésből 3 héten keresztül heti 2 alkalommal 62 mg LIFMIOR-t adott önmagának bőr alá, és nem tapasztalt semmilyen mellékhatást. A LIFMIOR-nak nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámia tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrosis faktor alfa (TNF-α) inhibitorok, ATC kód: B04AB01.

A tumor nekrosis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladásos folyamatban meghatározó szerepű citokin. A TNF szintjét egyaránt magasabbnak találták az arthritis psoriaticában szenvedők ízületi folyadékában és psoriasisos plakkjaiban, csakúgy, mint spondylitis ankylopoetica esetén a betegek szérumában és synovialis szövetekben. Arthritis psoriatica és psoriasisos plakkok esetében a betegek synoviumban mért TNF-szintje szintén emelkedett. Plakkos psoriasisban a gyulladásos sejtek, köztük a T-sejtek infiltrációja a psoriasisos laesiókban emelkedett TNF-szintekhez vezet a kórfolyamatban nem érintett bőrben mérhető szintekhez képest. Az etanercept kompetitíve gátolja a TNF sejt felszíni receptorokon való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. A TNF és a lymphotoxin gyulladásos citokinek, amelyek két különböző sejt felszíni receptorhoz kötődnek: ezek az 55 kilodaltonos (p55) és a 75 kilodaltonos (p75) tumor nekrosis faktor receptorok (TNFR-ok). Mindkét TNFR létezik természetes körülmények között membránhoz kötött és szolúbilis formában is. A szolúbilis TNFR-okról feltételezik, hogy a TNF biológiai aktivitását szabályozzák.

A tumor nekrozis faktor és a lymphotoxin elsősorban homotrimerként létezik, és biológiai aktivitásuk a sejtfelszíni TNFR-ok keresztükötéseitől függ. A szolubilis receptor dimérek, mint az etanercept TNF kötő affinitása nagyobb, mint a monomer receptoroké, ezért valószínűleg kompetitíve erősebben gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokhoz kötődését. Emellett az immunglobulin Fc régió fúziós elemként való beépítése a dimer receptorba hosszabb szérumszfélezési időt biztosít.

Hatásmechanizmus

A rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg ízületeiben, valamint a plakkos psoriasisos betegek bőrében zajló patológiás folyamatok zömét a TNF által szabályozott, gyulladást serkentő molekulahálózat közvetíti. Az etanercept hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula (pl. citokinek, adhéziós molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy regulál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a rész négy, randomizált, kontrollós, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeken, egy, arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeken, négy, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeken, három, juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint egy, gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeken végzett vizsgálat eredményeiről számol be.

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatásosságát randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollós klinikai vizsgálatokkal igazolták. A vizsgálatokat 234 rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegen végezték, akiket korábban legalább egy, de legfeljebb 4 bázisterápiás (DMARDs disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerrel kíséreltek meg kezelni – sikertelenül. A betegek egyik része 10 mg, másik része 25 mg, a harmadik része placebo injekciót kapott bőr alatti injekciós két alkalommal, 6 egymást követő hónapon át. A kontrollós vizsgálat eredményeinek azaz a betegség százalékos javulási rátájának értékelése az ACR (American College of Rheumatology) által javasolt kritériumok felhasználásával történt.

Az ACR 20 és 50 válaszok mind a 3., mind a 6. hónap végén magasabbak voltak a LIFMIOR, mint a placebo csoportban (ACR 20: LIFMIOR 62% és 59%, placebo 23% és 11% a 3. és a 6. hónapra; ACR 50: LIFMIOR 41% és 40%, placebo 8% és 5% a 3. és 6. hónapra; $p < 0,01$ LIFMIOR vs. placebo minden időpontban mind az ACR 20, mind az ACR 50 válaszok esetében).

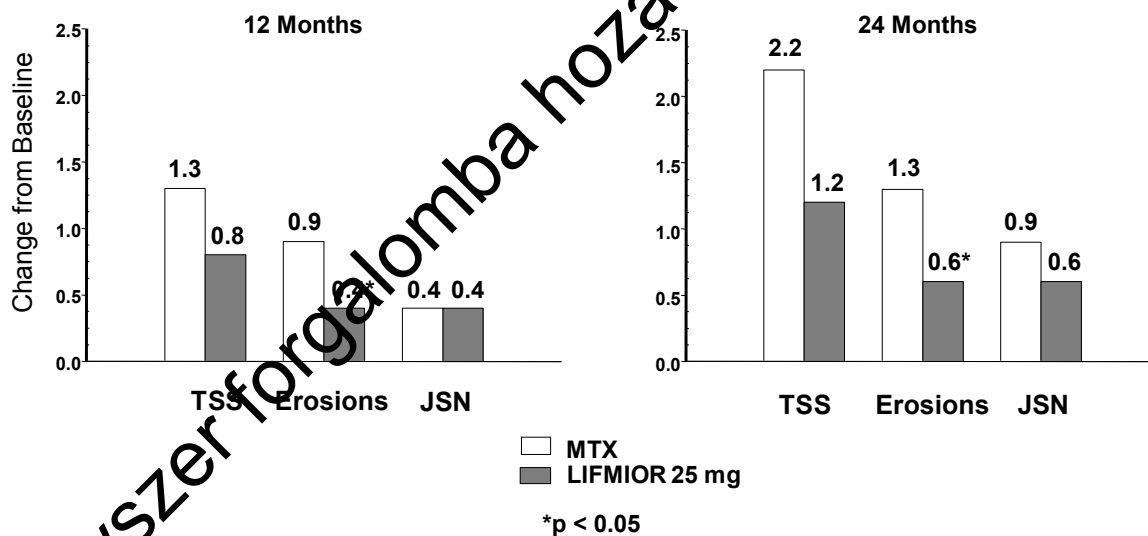
Három és hat hónap után a LIFMIOR-al kezelték mintegy 15%-ában tapasztaltak ACR 70 választ, míg a placebo csoportban ez a szám kevesebb, mint 5% volt. A LIFMIOR terápia klinikai hatása a kezelés elkezdése után általában 1-2 héten belül megmutatkozott, de szinte mindig jelentkezett 3 hónapon belül a válasz dózisarányos volt. A 10 mg-os adaggal elért eredmény a 25 mg és a placebo közé esett. A LIFMIOR az ACR kritériumok összes elemében szignifikáns jobb volt a placebohoz képest, úgy mint a rheumatoid arthritis aktivitását mérő, az ACR kritériumok között nem szereplő paraméterek mint pl. a reggeli ízületi merevség esetén. A háromhavonta kitöltött egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) a beteg funkcionális károsodásának mértékét, általános erőnlétét, mentális állapotát, általános egészségi állapotát, továbbá az ízületi gyulladásokkal kapcsolatos egészségi állapotát külön vizsgálja. A kérdőív minden egyes paraméterében javulást észleltek a harmadik és a hatodik hónapra a LIFMIOR csoport betegeinél a kontrollhoz képest.

A LIFMIOR-kezelés felfüggesztése után az arthritis tünetei általában egy hónapon belül visszatértek. Egy nyílt vizsgálat eredményei szerint a LIFMIOR-kezelés maximum 24 hónapos szünet után való újraindítása ugyanolyan válaszokat eredményezett, mint azon betegek esetében, akik megszakítás nélküli kezelésben részesültek. Állandó tartós válaszokat észleltek maximum 10 évig tartó nyílt vizsgálatokban megszakítás nélküli LIFMIOR-kezelés mellett.

A LIFMIOR és a metotrexát hatásosságát egy randomizált, aktív-kontrollos vizsgálat – amelynek elsődleges végpontjaként vak elrendezésű radiológiai kiértékelések szolgáltak – hasonlította össze 632 olyan, aktív rheumatoid arthritisben (< 3 év időtartam) szenvedő felnőtt beteg bevonásával, akik még soha nem részesültek metotrexát kezelésben. A betegek heti két alkalommal, legfeljebb 24 hónapon keresztül kaptak 10 mg vagy 25 mg LIFMIOR-t, subcutan (sc.) injekció formájában. A metotrexát adagok a vizsgálat első 8 hete alatt heti 7,5 mg-ról heti 20 mg-ra nőttek, majd maximum 24 hónapon keresztül folytatódtak. A 25 mg-os LIFMIOR esetében a két héten belül megfigyelhető klinikai javulás – ideértve a hatás megjelenésének kezdetét is – hasonló volt az előző vizsgálatokban látottakhoz, és 24 hónapon keresztül is fennmaradt. Kiinduláskor a betegek közepes fokú mozgáskorlátozottságot mutattak, ami 1,4-1,5 HAQ átlagpontszámot jelent. A 25 mg-os LIFMIOR-ral történő kezelés 12 hónap elteltével jelentős javulást hozott, a betegek kb. 44%-a normál HAQ pontszámot (0,5-nél kisebb) ért el. Ez az előny a vizsgálat 2. évében is megmaradt.

Ennél a vizsgálatnál a strukturális ízületi károsodás mérése radiológiai lelet alapján történt, és a TSS (Total Sharp Score), illetve az azt alkotó eróziós pontszám (Erosions) és ízületi rés szűkülés (Joint Space Narrowing – JSN) pontszám változásaként került megadásra. A kezek/csuklók és lábak röntgenfelvételeinek leolvasására az a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., a 12., és a 24. hónapban került sor. A 10 mg-os LIFMIOR adag következetesen kisebb hatást gyakorolt a strukturális károsodásra, mint a 25 mg-os dózis. Az eróziós pontszámok tekintetében a 25 mg-os LIFMIOR szignifikánsan jobb volt a metotrexátnál mind a 12., mind pedig a 24. hónapban. A TSS és a JSN tekintetében statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a metotrexát és a 25 mg-os LIFMIOR között. Az eredményeket az alábbi ábra mutatja.

Radiológiai progresszió: LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítása <3 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében



Egy másik aktív kontrollos, kettős-vak, randomizált vizsgálatban a klinikai hatásosságot, biztonságosságot és radiográfiai progressziót hasonlították össze az egyidejűleg indított csak LIFMIOR-ral (hetente kétszer 25 mg), csak metotrexáttal (hetente 7,5-20 mg, medián dózis 20 mg) és LIFMIOR metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében. A vizsgálatban 682 olyan, legalább 1, nem metotrexát DMARD (disease-modifying antirheumatoid drug) szerre nem kielégítő választ adó beteg vett részt, aki minimum 6 hónapja, maximum 20 éve (medián 5 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedett.

A LIFMIOR metotrexát kombinációs terápiás csoportba tartozó betegek esetében, a bármelyik gyógyszert önmagában kapó csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan magasabb ACR 20, ACR 50, ACR 70 válaszokat és DAS és HAQ pontszám javulást tapasztaltak, mind a 24., mind az 52. héten (az eredményeket az alábbi táblázat mutatja). Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelte után a

LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit, összehasonlítva a LIFMIOR monoterápiával és a metotrexát monoterápiával.

Klinikai hatékonysági eredmények a 12. hónapban: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében

Végpont	Metotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexát (n = 231)
ACR Válaszok^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%	39,89% ^{†,ϕ}
DAS			
Kiindulási pontszám ^b	5,5	5,7	5,5
Pontszám az 52. héten ^b	3,0	3,0	2,9 ^{†,ϕ}
Remisszió ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Alapállapot	1,7	1,7	1,8
52. hét	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Azok a betegek, akik nem vettek részt végig a 12 hónapos vizsgálatban, nem számítanak válaszadóknak.

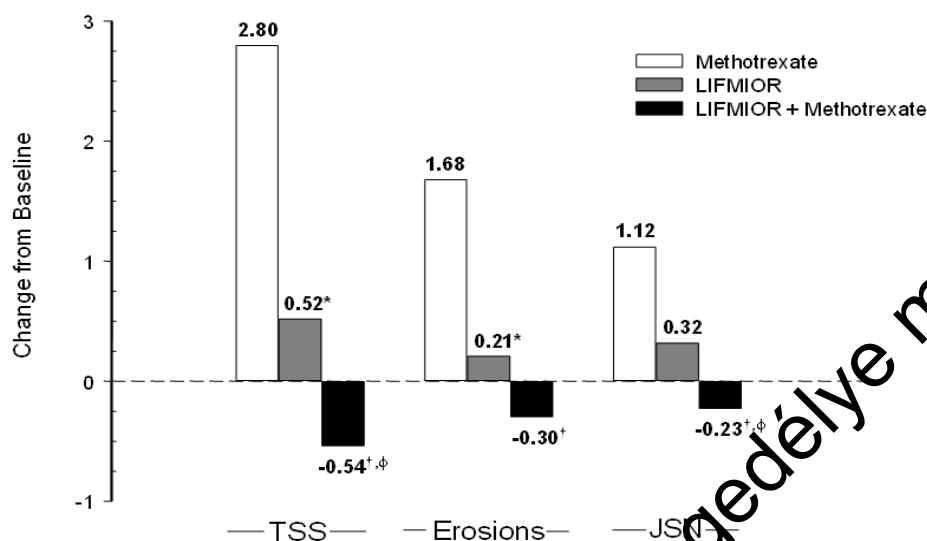
b: A DAS értékek átlagértékek.

c: A remisszió definíciója: DAS <1,6.

Páronkénti összehasonlítás p-értékei: $\dagger = p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és $\phi = p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.

A radiológiai progresszió a 12. hónapban a LIFMIOR csoportban szignifikánsan kisebb volt, mint a metotrexát csoportban, míg a radiológiai progresszió késleltetésében a kombináció szignifikánsan jobb volt bármely monoterápiánál (lásd az alábbi értékeket).

Radiológiai progresszió: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében (12. havi eredmények)



Páronkénti összehasonlítás p-értéke: * = $p < 0,05$ a LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítására; [†] = $p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és ϕ = $p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.

Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelté után a LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés jelentős előnyeit összehasonlítva a LIFMIOR- és a metotrexát monoterápiával. Vizsgálták még a LIFMIOR monoterápia jelentős előnyeit összehasonlítva a metotrexát monoterápiával a 24. hónap eltelté után.

Egy, olyan vizsgálatban, amelyben mindazon betegek progresszióját figyelembe vették, akik a vizsgálatból valamilyen oknál fogva kiestek, a progresszió (TSS változás $\leq 0,5$) nélküli betegek százalékos aránya a 24. hónapban a LIFMIOR-metotrexát kombinációs csoportban magasabb volt, mint a LIFMIOR- és a metotrexát csoportokban (sorrendben 62%, 50% és 36%; $p < 0,05$). Szignifikáns különbség mutatkozott a LIFMIOR és a metotrexát csoportok között is ($p < 0,05$). Azok között a betegek között, akik végig részt vettek a 24 hónapos vizsgálatban, a progresszió nélküli betegek aránya sorrendben 78%, 70% és 61% volt.

A heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR (két 25 mg-os s.c. injekció) biztonságosságát és hatékonyságát egy 420 aktív RA-ben szenvedő betegen végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban 53 beteg placebót, 214 beteg heti egyszeri alkalommal 50 mg LIFMIOR-t és 153 beteg pedig heti két alkalommal 25 mg LIFMIOR-t kapott. A kétféle LIFMIOR adagolási rend biztonságossági és hatékonysági profilja a RA jeleire és tüneteire kifejtett hatás tekintetében a 8. héten hasonló volt; a 16. héten az adatok nem voltak összehasonlíthatók a kétféle adagolási séma között.

Arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 205, arthritis psoriaticában szenvedő beteg részvételével. A betegek életkora 18-70 életév között változott, és betegségük aktív szakaszban volt (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület) a következő formák

legalább egyikében: (1) distalis interphalangealis (DIP) érintettség; (2) poliarticularis arthritis (a reumás csomók hiánya és psoriasis fennállása); (3) arthritis mutilans; (4) aszimmetrikus arthritis psoriatica; vagy (5) spondylitis-szerű ankylosis. A betegeknek plakkos psoriasisuk is volt, a vizsgálatban való részvétel feltételeként ≥ 2 cm átmérővel. A betegeket korábban NSAID (86%), DMARD (80%) és kortikoszteroid (24%) gyógyszerekkel kezelték. Az aktuálisan metotrexát terápiában részesülő betegek (≥ 2 hónapja ugyanazon a dózison) folytathatták a metotrexát kezelést ≤ 25 mg/hét állandó dózisban. A LIFMIOR-t a betegek 25 mg-os adagban kapták (a reumatoid arthritises betegek körében végzett dóziskereső vizsgálatok eredményei alapján), vagy placebót kaptak hetente kétszer, bőr alá, 6 hónapon át. A kettős-vak vizsgálat végén a betegeknek lehetőségük volt egy hosszútávú, nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban való részvételre, melynek teljes időtartama legfeljebb két évig terjedt.

A klinikai válaszok az ACR 20, 50 és 70 terápiás választ elérő betegek százalékában, valamint a Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-ban javulást mutatott betegek százalékában kerültek megadásra. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek terápiás válaszai placebo-kontrollos vizsgálatban

Arthritis psoriatica terápiás válasz	Betegek (%)	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
3. hónap	15	19 ^b
6. hónap	13	50 ^b
ACR 50		
3. hónap	4	38 ^b
6. hónap		37 ^b
ACR 70		
3. hónap	0	11 ^b
6. hónap	1	9 ^c
PsARC		
3. hónap	31	72 ^b
6. hónap	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR heti 2 alkalommal, sc.

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

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

A LIFMIOR-kezelést kapó arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében a klinikai válasz már az első vizsgálati időpontján (4. hét) nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt fennmaradt. A LIFMIOR a betegség aktivitásának minden paraméterében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p < 0,001$), és a terápiás válaszok hasonlóak voltak, akár kapott egyidejűleg metotrexát-terápiát a beteg, akár nem.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek életminőségét minden vizsgálat alkalmával a HAQ mozgáskorlátozottsági indexével mérték. A LIFMIOR-ral kezelt betegek mozgáskorlátozottsági index pontszáma minden vizsgálati időpontban szignifikánsan jobb volt, mint a placebo csoportban mért érték ($p < 0,001$).

Az arthritis psoriatica vizsgálatban a radiológiai változásokat értékelték. A kezek és a csuklók röntgenvizsgálatát a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., 12. és 24. hónapban végezték. A 12. hónap módosított TSS értékeit az alábbi táblázat mutatja. Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progressziót, a LIFMIOR-csoportban magasabb volt azon betegek aránya, akik nem mutattak progressziót (TSS változás $\leq 0,5$) 12 hónap után, összehasonlítva a placebo-csoporttal (73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik a második évben is folytatták a kezelést, a LIFMIOR

radiológiai progresszióra gyakorolt hatása fennmaradt. A periferiális ízületi károsodás lassulását figyelték meg szimmetrikus poliarticularis érintettség esetén.

A vizsgálat megkezdéséhez képest a Total Sharp Score-ban bekövetkezett átlagos (se) évre vetített eltérés

	Placebo	Etanercept
Idő	(n = 104)	(n = 101)
12. hónap	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard hiba.

a. p = 0,0001.

A LIFMIOR-kezelés javulást eredményezett a fizikai funkciókban a kettős-vak periódusban, és a pozitív hatás a legfeljebb 2 évig tartó hosszabb távú kiterjesztés során is fennmaradt.

A vizsgált betegek alacsony száma miatt a LIFMIOR hatékonyságát illetően spondylitis ankylopoetica-szerű psoriaticus arthropathiák és arthritis psoriatica mutiláló formájában nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték.

Nem végeztek vizsgálatokat arthritis psoriaticában szenvedő betegek heti egyszeri 50 mg-os dózissal történő kezelésével. Ezen betegpopuláció esetében a heti egyszeri adagolás bizonyított hatékonyságát a spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken végzett vizsgálatok adataira alapozták.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát spondylitis ankylopoeticában 3 randomizált, kettős-vak vizsgálat alapján értékelték, melyekben a LIFMIOR 25 mg hetente kétszer történő adagolását placebóval hasonlították össze. Összesen 401 beteg került bevonásra, akik közül 103 főt kezeltek LIFMIOR-ral. A legnagyobb vizsgálatba (n = 277) olyan 18 és 70 éves kor közötti betegek kerültek bevonásra, akiknek aktív spondylitis ankylopoeticájuk volt, és a vizuális analóg skálával (VAS) meghatározott pontszámuk a reggeli ízületi merevség átlagos időtartam és intenzitása szerint ≥ 30 , valamint ≥ 30 VAS pontszám a következő 3 paraméter közül legalább más kettő esetén: a beteg véleménye általános állapotáról; az éjszakai és a teljes hátfájdalom átlagos VAS értéke; és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) 10 kérdésének átlaga. A DMARD-ot, NSAID-t vagy kortikoszteroidot kapó betegek változatlan adagban tovább szedhették gyógyszereiket. A gerinc egészre kiterjedő ankylosis esetén a beteget nem válogatták be a vizsgálatba. A 138 betegnek 6 hónapon keresztül hetente kétszer adtak 25 mg LIFMIOR-t (a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett dóziskereső vizsgálatok alapján) vagy placebót bőr alá.

A hatékonyság legteljes fokmérője (ASAS 20) a 4 Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) paraméter (a betegnek az állapotáról alkotott általános véleménye, hátfájás, BASFI és gyulladás) közül legalább háromban bekövetkezett $\geq 20\%$ -os javulás volt, miközben a fennmaradó paraméter nem romlott. Az ASAS 50 és 70 fokmérők az ugyanezen kritériumokban bekövetkezett 50%-os, illetve 70%-os javulást mutatják.

A placebóhoz képest a LIFMIOR terápia esetén már a kezelés megkezdése után két héttel szignifikánsan javult az ASAS 20, az ASAS 50 és az ASAS 70.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek terápiás válaszarányai egy placebo-kontrollos vizsgálatban		
	Betegek (%)	
Spondylitis ankylopoetica terápiás válasz	Placebo n = 139	LIFMIOR n = 138
ASAS 20		
2 hét	22	46 ^a
3 hónap	27	60 ^a
6 hónap	23	58 ^a
ASAS 50		
2 hét	7	24 ^a
3 hónap	13	45 ^a
6 hónap	10	42 ^a
ASAS 70		
2 hét	2	12 ^b
3 hónap	7	29 ^b
6 hónap	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

A LIFMIOR-t kapó, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek között a kezelésre adott klinikai válasz az első kontroll (2 hét) időpontjában nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt mindvégig fennmaradt. Függetlenül attól, hogy a vizsgálat megkezdésekor a beteg kapott-e egyidejűleg egyéb kezelést vagy sem, a terápiás válasz a betegeknek hasonló volt.

Hasonló eredmények születtek a 2, kisebb betegszámú spondylitis ankylopoetica vizsgálatban is.

Egy negyedik, 356 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban az 50 mg LIFMIOR (két 25 mg-os sc. injekció) hetente egyszer történő adagolásának biztonságosságát és hatékonyságát értékelték, összehasonlítva a 25 mg-os LIFMIOR hetente kétszer történő adagolásával. A heti egyszer adott 50 mg, valamint a heti kétszer adott 25 mg biztonságossági és hatékonysági profilja hasonló volt.

Non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát a non-radiológiai axiális spondyloarthritisben (non-radiographic axial spondyloarthritis – nr-AxSpa) szenvedő betegek körében értékelték egy randomizált, 12 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A vizsgálatot 215 felnőtt betegen (18-49 évesek) végezték (módosított, kezelési szándék szerinti populáció), akik aktív nr-AxSpa-ban szenvedtek (definíció: azok a betegek, akik teljesítik az ASAS axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételeit, de nem felelnek meg az ASAS módosított New York-i feltételeinek). Továbbá követelmény volt, hogy a betegek nem megfelelő választ mutattak legalább két NSAID gyógyszerre, vagy nem tolerálták azokat. A kettős-vak szakaszban a betegek hetente 50 mg LIFMIOR-t vagy placebót kaptak 12 héten keresztül. Az elsődleges hatásossági végpont (ASAS 40) az ASAS négy paramétere közül legalább háromban mutatott 40%-os javulás és a negyedikben a rosszabbodás hiánya volt. A kettős-vak szakasz után nyílt randomizációs szakasz következett, amelyben minden beteg kapott hetente 50 mg LIFMIOR-t további legfeljebb 92 hétig. A sacroiliacalis ízületéről és a gerincről készített MR-felvételeken értékelték a gyulladást a vizsgálat kezdetekor és a 12., valamint a 104. héten.

A placebóval összehasonlítva a LIFMIOR-kezelés statisztikailag szignifikáns javulással járt az ASAS 40, az ASAS 20 és az ASAS 5/6 pontszámokban. Szignifikáns javulást tapasztaltak az ASAS részleges remisszió és a BASDAI 50 szempontjából is. A 12. hétre elért eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Hatékonysági válasz a placebo-kontrollos nr-AxSpa vizsgálatban: a végpontokat elérő betegek százalékos aránya

Klinikai válasz a kettős-vak vizsgálat 12. hetében	Placebo n = 106 – 109*	LIFMIOR n = 103 – 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS részleges remisszió	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Egyes betegek nem szolgáltattak teljes körű adatokat mindegyik végpont szempontjából.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$, c: $p < 0,05$, a LIFMIOR és a placebo között

A 12. hétre a LIFMIOR-ral kezelt betegek körében szignifikánsan javult a sacroiliacalis ízületre (SIJ) vonatkozó, MR-vizsgálattal mért SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám. A kiinduláshoz képest számított korrigált átlagos változás 3,8 volt a LIFMIOR-ral kezelt betegek körében ($n = 95$), míg 0,8 ($n = 105$) a placebóval kezelt betegek csoportjában ($p < 0,001$). A 104. hétre az összes LIFMIOR-ral kezelt betegnél az MR-vizsgálattal mért sacroiliacalis SPARCC pontszám átlagos változása 4,64 volt ($n = 153$), míg a gerinc SPARCC pontszám átlagos változása 1,40 volt ($n = 154$) a kiindulási értékhez képest.

A LIFMIOR-ral kezelt betegek a kiinduláshoz képest a 12. hétre statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak, mint a placebóval kezelt betegek a legtöbb, az egészséggel kapcsolatos életminőséget és a fizikai funkciókat felmérő pontszám, így a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), az Euro Életminőség Kérdőív 5D Általános Egészség Pontszám (EuroQol 5D Overall Health State Score) és az SF-36 fizikai részpontszáma esetében.

A LIFMIOR-ral kezelt, nr-AxSpa-ban szenvedő betegek körében az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhető volt a klinikai válasz, és fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikális funkciók javulása is fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. A 2 éves adatok nem tártak fel semmilyen új, biztonságossági eredményt. A 104. hétre 8 betegnél volt progresszió észlelhető, az axialis spondylarthropathia előfordított New York Radiological Grade kritériumok alapján kétoldali Grade 2 pontszámot állapítottak meg.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek

A LIFMIOR a 4.1 pontban meghatározott betegek számára ajánlott. A „betegek, akik nem reagáltak” azokat jelenti az adott betegcsoportban, akik nem adtak kielégítő terápiás választ (PASI < 50 vagy PGA nem elég jó), vagy a kezelés alatt romlott az állapotuk, és akiket a három fő, szisztémás kezelés megfelelő dóziséval elégséges ideig kezeltek ahhoz, hogy megítélhessék a választ.

A LIFMIOR hatékonyságát más szisztémás terápiákhoz képest, közepes vagy súlyos psoriasisban (akik reagáltak más szisztémás terápiára) még nem értékelték olyan vizsgálatokban, melyek közvetlenül hasonlítanak a LIFMIOR-t egyéb szisztémás kezelésekhez. Amit vizsgáltak, a LIFMIOR biztonságossága és hatékonysága, négy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. Az első teljes hatékonysági végpont mind a négy vizsgálatban, mindegyik kezelési csoportban azon betegek aránya volt, akik 75-ös PASI értéket értek el (azaz a kiindulási értékhez képest a Psoriasis Area and Severity Index pontokban legalább 75%-os javulást mutattak) a 12. héten.

Az első vizsgálat egy II. fázisú vizsgálat volt aktív, de klinikailag stabil plakkos psoriasisos betegeken, akik a testfelületének legalább 10%-a érintett volt, és elmúltak 18 évesek. Száztizenkét (112) beteget randomizáltak a 24 héten keresztül kétszer 25 mg LIFMIOR-t ($n = 57$) illetve kétszer placebót ($n = 55$) kapó csoportokba.

A második vizsgálatban 652 krónikus plakkos psoriasisos beteget értékelték, az első vizsgálatnál megegyező beválasztási kritériumokkal, de kiegészítve a kiinduláskor legalább 10-es PASI (psoriasis area and severity index) értékkel. A LIFMIOR-t hetente egyszer 25 mg-os, hetente kétszer 25 mg-os,

ill. hetente kétszer 50 mg-os dózisokban alkalmazták, 6 egymást követő hónapon át. A kettős-vak kezelési időszak első 12 hetében a betegek vagy placebo-kezelésben részesültek, vagy a fenti három LIFMIOR-dózis valamelyikét kapták. Tizenkéthetes kezelést követően a placebo-csoport tagjai vak elrendezésben LIFMIOR-kezelést kaptak (hetente kétszer 25 mg-ot). Az aktív kezelésben részesülő betegek 24 héten át kapták azt a dózist, amelyre a randomizálás alkalmával sorolták be őket.

A harmadik vizsgálatban 583 beteg vett részt, akik a második vizsgálatnál azonos beválogatási kritériumoknak feleltek meg. Ebben a vizsgálatban a betegek 12 héten át, hetente kétszer 25 mg vagy 50 mg LIFMIOR-t, ill. placebo-kezelést kaptak, majd minden beteg nyílt elrendezésben hetente kétszer 25 mg LIFMIOR-kezelésben részesült, további 24 hétig.

A negyedik vizsgálat 142 beteget értékelt, és hasonló beválogatási kritériumai voltak, mint a második és harmadik vizsgálatnak. Ebben a vizsgálatban a betegek hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t vagy placebót kaptak 12 héten keresztül, majd ezt követően minden beteg hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott további 12 héten át, nyílt elrendezésben.

Az első vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 12. héten (30%) a kontroll-csoportéhoz (2%) viszonyítva ($p < 0,0001$). A 24. héten a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a betegek 56%-a érte el a PASI 75 értéket összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 5%-os arányával. A második, harmadik és negyedik vizsgálat fő eredményeit az alábbi táblázat mutatja.

Psoriasisos betegek terápiás válasza a 2., a 3. és a 4. vizsgálatban

Terápiás válasz (%)	2. vizsgálat				-3. vizsgálat				4. vizsgálat		
	Placebo n = 166 12. hét	LIFMIOR 25 mg hetente kétszer		50 mg hetente kétszer	Placebo n = 193 12. hét	LIFMIOR 25 mg hetente kétszer		50 mg hetente kétszer	Placebo n = 46 12. hét	LIFMIOR 50 mg hetente egyszer	
		n = 162 12. hét	n = 162 24. hét ^a			n = 196 12. hét	n = 196 12. hét			n = 96 12. hét	n = 90 24. hét ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	9	64*	77*		9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	3	34*	49*		2	38*	71
DSGA ^b , tisztá vagy csaknem tisztá	5	34*	39	49*	4	39*	57*		4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ a placebóval összehasonlításban

a A 2. és 4. vizsgálatban nem végeztek statisztikai összehasonlítást a placebóval, mert az eredeti placebo-csoport hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott a 13. héttől a 24. hétig

b. Dermatologist Static Global Assessment (Bőrgyógyász Statikus Általános Értékelés). A „tisztá vagy csaknem tisztá” definíciója 0 vagy 1 a 0-tól 5-ig terjedő skálán.

A LIFMIOR-kezelésben részesült plakkos psoriasisos betegek körében a placebo-kezeléshez képest szignifikáns terápiás válaszok az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhetők voltak, és fennmaradtak a kezelés 24 hete alatt.

A második vizsgálatban gyógyszerterápiás szünet is volt, amelynek során a 24. héten a legalább 50%-os PASI javulást mutató betegek kezelését leállították. A leállított kezelésű betegek körében figyelték a recidiva előfordulását ($PASI \geq 150\%$ a kiindulási értékhez képest) és a relapsus bekövetkeztének időpontját (definíció: a kiindulási értékről a 24. héten megfigyelt értékben elért javulás legalább felének elvesztése). A gyógyszeres kezelés szüneteltetése idején a psoriasis tünetei fokozatosan kiújultak és a relapsusig eltelt időtartam középértéke 3 hónap volt. Nem figyelték meg a

betegség rebound fellángolását, és nem jelentettek psoriasissal összefüggő súlyos mellékhatást sem. Voltak megfigyelések, melyek alátámasztották a LIFMIOR-ral való ismételt kezelés jótékony hatását azokban a betegekben, akik már elsőre is jól reagáltak a kezelésre.

A harmadik vizsgálatban a heti kétszer 50 mg-os csoportba randomizált betegek többsége (77%) 36 héten keresztül megtartotta a PASI 75 szerint elért javulást, bár 12 hét után a LIFMIOR dózisát heti kétszer 25 mg-ra csökkentették. Azok a betegek, akik heti kétszer 25 mg LIFMIOR-t kaptak a vizsgálat során végig, a PASI 75 válaszbán folyamatos javulást mutattak a 12. és 36. hét között.

A negyedik vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya magasabb volt a 12. héten (38%) a placebo-csoportéhoz viszonyítva (2%) ($p < 0,0001$). Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat teljes ideje alatt heti egyszer 50 mg LIFMIOR-t kaptak, a válaszadás hatékonysága további 71%-os javulást mutatott, elérve ezzel PASI 75-t a 24. héten.

Hosszútávú (34 hónapig terjedő időtartamú) nyílt elrendezésű vizsgálatokban, ahol a LIFMIOR-t megszakítás nélkül adták, a klinikai válaszok megmaradtak, és a biztonságosság összehasonlítható volt a rövidebb távú vizsgálatokéval.

Egy klinikai vizsgálatok adatai alapján készült analízis nem tárt fel egyetlen olyan kezelési megkezdéskor meglévő jellemző tulajdonságot sem, amely segíthetné a klinikusokat a legmegfelelőbb adagolási lehetőség (megszakított vagy folyamatos) kiválasztásában. Ennek következtében a megszakított vagy folyamatos terápia közötti választásnak az orvos döntésén, valamint a beteg egyéni igényein kell alapulnia.

LIFMIOR elleni antitestek

Néhány etanercepttel kezelt beteg szérumában etanercept elleni antitesteket találtak. Egyik antitest sem volt neutralizáló, és általában átmeneti jellegűek voltak. Úgy tűnik, nincs összefüggés az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

A klinikai vizsgálatok során az etanercept elfogadott dózisával legfeljebb 12 hónapig kezelt betegeknél az etanercept elleni antitestek kumulatív aránya a reumatoid arthritises betegeknél kb. 6%, arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél 7,5%, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél 2%, psoriasisos betegeknél 4,4%, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegeknél 9,7% és juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő betegeknél 4,8% volt.

Ahogy az várható volt, az idővel az azon betegek aránya, akik etanercept elleni antitesteket termeltek a hosszútávú vizsgálatok során (3,5 évig terjedő időtartam). Az átmeneti jellegből fakadóan azonban az egyes vizsgálati időpontokban mért antitest-arány a reumatoid arthritisen és psoriasisban szenvedő betegeknél általában kevesebb volt, mint 7%.

Egy hosszútávú psoriasis vizsgálat során, melyben a betegek hetente kétszer 50 mg-ot kaptak 96 héten át, az antitestképződés előfordulási gyakorisága minden vizsgálati időpontban legfeljebb kb. 9%-ig terjedt.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR terápia hatásosságát és biztonságosságát két szakaszból álló vizsgálatban értékelték 69, poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő gyermek esetén, akiknél a juvenilis idiopathiás arthritis legkülönbözőbb megjelenési formában (polyarthrit, oligoarticularis arthritis, szisztémás megjelenés) jelentkezett. Olyan 4-17 éves, mérsékelt vagy nagy aktivitású poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisen szenvedő betegek kerültek beválasztásra, akik a korábbi metotrexát terápiaira nem javultak, vagy azt nem tolerálták. A betegek napi nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy prednizolon ($< 0,2$ mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap) dózisát nem változtatták. Az első szakasz során minden beteg 0,4 mg/kg (maximum 25 mg/dózis) LIFMIOR injekciót kapott heti két alkalommal, bőr alá. A vizsgálatok második részében, a 90. napon klinikai választ mutató betegeket random módon LIFMIOR és placebo csoportra osztották további

négy hónapra, és vizsgálták a betegség fellángolását. A javulás mérésére az ACR Pedi 30 kritériumot alkalmazták. A javulás meghatározása, hogy az alábbi 6 JRA paraméterből legalább 3 $\geq 30\%$ -os javulását mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél több nem romlott $\geq 30\%$ -ot meghaladó mértékben. A vizsgált változók: a gyulladt ízületek száma, a mozgáskorlátozottság mértéke, az orvos, illetve a beteg/szülő véleménye a beteg általános állapotáról, funkcionális értékelés, a vérsejtsüllyedés mértéke. A betegség fellángolásának meghatározása, hogy a 6 JRA változóból 3 $\geq 30\%$ -os romlást mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél nem több mutatott $\geq 30\%$ -os javulást, és a betegnek legalább két gyulladt ízülete is volt.

A vizsgálat első szakaszában a 69 betegből 51 (74%) esetében mutatkozott klinikai válasz a kezelésre, ők alkották a vizsgálat második szakaszának beteganyagát. A második szakaszban a 25 LIFMIOR-ra kezelt betegből 6 (24%), a 26 főből álló placebo csoportból pedig 20 esetben (77%) észlelték a betegség fellángolását ($p = 0,007$). A vizsgálat 2. szakaszának kezdetétől a LIFMIOR csoportban a betegség fellángolásáig eltelt medián idő ≥ 116 nap, míg a placebo csoportban 28 nap volt. Azon betegek, akik a 90. napon klinikai választ mutattak és a vizsgálat második szakaszába léptek, egy része a LIFMIOR csoportban további javulást mutatott a harmadik és a hetedik hónap között, míg a placebo csoportban ezt a javulást nem tapasztalták.

Egy, nyílt, biztonságossági kiterjesztéses vizsgálatban a fenti vizsgálatban részt vevő gyermekgyógyászati betegek közül 58 (a bevonás időpontjában a legalacsonyabb életkor 4 év) továbbra is kapott LIFMIOR-t, maximum 10 évig. A hosszútávú expozíció nem növelte a súlyos nemkívánatos események és súlyos infekciók arányát.

A LIFMIOR monoterápia ($n = 103$), a LIFMIOR-metotrexát kombináció ($n = 294$) vagy a metotrexát monoterápia ($n = 197$) hosszútávú biztonságosságát legfeljebb 3 évig tanulmányozták egy 594, 2-18 éves juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek adatait tartalmazó regiszter alapján. A gyermekek közül 39 2-3 éves korú volt. Összességében gyakrabban jelentettek infekciókat etanercepttel kezelt betegeknél, mint a metotrexát monoterápiával kezeltéknél (3,8% vs. 2%), és az etanercept alkalmazásával társuló infekciók súlyosabb természetűek voltak.

Egy másik, nyílt, egykaros vizsgálatban 60 kiterjedt oligoarthritisben szenvedő beteg (15 beteg 2-4 éves volt, 23 beteg 5-11 éves volt és 22 beteg 12-17 éves volt), 38 enthesitis asszociált arthritisben szenvedő beteg (12-17 évesek) és 29 arthritis psoriaticában szenvedő beteg (12-17 évesek) kapott 0,8 mg/testtömegkg LIFMIOR-t (dózisokként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer, 12 héten keresztül. A JIA minden altípusában a betegek többsége elérte az ACR Pedi 30 kritériumokat, és klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok (a nyomásérzékeny ízületek száma és az orvos általános értékelése) tekintetében. A biztonságossági profil megegyezett azzal, mint amit más JIA vizsgálatokban figyeltek meg.

Nem történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy milyen hatásai lennének a folytatólagos LIFMIOR-kezelésnek azoknál a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél, akik a LIFMIOR terápia első 3 hónapjában nem reagáltak a kezelésre. Nem végeztek továbbá vizsgálatokat annak tanulmányozására sem, hogy hogyan reagálnának a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek a hosszútávú LIFMIOR-kezelés abbahagyására vagy a javasolt dózis csökkentésére.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrolllos vizsgálatban 211, 4 és 17 év közötti korú, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban (a következők szerint meghatározva: sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12) szenvedő gyermek betegen vizsgálták. A beválasztott betegek korábban fényterápiát vagy szisztémás kezelést kaptak, vagy lokális kezelésre nem megfelelően reagáltak.

A betegek 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t vagy placebót kaptak hetente egyszer 12 héten keresztül. A 12. héten több LIFMIOR-re randomizált betegnél volt megfigyelhető pozitív hatékonysági válasz (pl. PASI 75), mint placebóra randomizálnál.

Gyermekkori plakkos psoriasis eredmények a 12. héten

	LIFMIOR 0,8 mg/testtömegkg hetente egyszer (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nincs bőrtünet” vagy „minimális”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Rövidítések: sPGA-státikus Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ placebóval összehasonlítva

A 12 hetes kettős-vak kezelési periódus után minden beteg 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t kapott további 24 héten át. A nyílt elrendezésű periódusban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak ahhoz, mint amit a kettős-vak periódus során figyeltek meg.

A randomizált megvonásos periódusban a placebóra újrandomizált betegek között jelentősen több beteg esetében tapasztaltak visszaesést (a PASI 75 válasz elvesztése) összehasonlítva azokkal, akiket LIFMIOR-re randomizáltak újra. A kezelés folytatása esetén a hatás a 48. hétig fennmaradt.

A heti egyszer 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 50 mg) dózisban alkalmazott LIFMIOR hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a fent részletezett 48 hetes vizsgálaton kívül egy 181, plakkos psoriasisos gyermekgyógyászati beteggel, legfeljebb két éven át folytatott nyílt elrendezésű vizsgálat kiterjesztésében értékelték. A LIFMIOR-re vonatkozó hosszútávú tapasztalatok általában hasonlóak voltak, mint az eredeti, 48 hetes vizsgálatban, és nem tártak fel semmilyen új biztonságossági adatot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az etanercept szérumszintet enzimhez kötött immunsorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) módszerrel határozták meg, mely az eredeti molekulák mellett a bomlástermékeket is kimutatja.

Felszívódás

Az etanercept a bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Legnagyobb koncentrációját a vérben az egyszeri beadást követő 48 óra múlva éri el. A gyógyszer abszolút biohasznosulása 76%-os. Heti kétszeri dózis adásával a steady-state szérumszint várhatóan kb. kétszerese annak, mint ami 1 dózissal érhető el. 25 mg LIFMIOR bőr alá adott injekció egyszeri beadását követően az átlagos maximális szérumszint egészséges önkéntesek esetében $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a görbe alatti terület $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

A kezelt RA-s betegekben a dinamikus egyensúlyi állapotban mért átlagos szérumszint koncentráció profilok a heti egyszer adott 50 mg LIFMIOR esetében ($n = 21$) $2,4 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,2 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket, a heti kétszer adott 25 mg LIFMIOR esetében ($n = 16$) $2,6 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,4 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket mutattak. Egy, egészséges önkéntesekkel végzett nyílt, egy dózis, két kezelési sémájú, keresztezett elrendezésű vizsgálatban az egyszeri 50 mg/ml etanercept injekció és a két, egyidejűleg adott 25 mg/ml etanercept injekció bioekvivalensnek bizonyult.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai analízissel végzett vizsgálat szerint az etanercept steady state AUC-érték a heti egyszer adott 50 mg LIFMIOR ($n = 154$) esetén $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, és a heti kétszer adott 25 mg esetén ($n = 148$) $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

Eloszlás

Az etanercept koncentráció/idő görbe leírásához biexponenciális görbe szükséges. A centrális megoszlási térfogat $7,6 \text{ l}$, míg a steady state állapotban mért megoszlási térfogat $10,4 \text{ l}$.

Elimináció

Az etanercept lassan ürül ki a szervezetből. Felezési ideje hosszú, hozzávetőlegesen 70 óra. A clearance értéke körülbelül 0,066 l/h rheumatoid arthritises betegek esetében, ami valamivel alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesekben mért 0,11 l/h. Ezen kívül a LIFMIOR farmakokinetikája a rheumatoid arthritises, valamint a spondylitis ankylopoeticában és plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében hasonló volt.

Nem találtak farmakokinetikai különbséget a férfiak és a nők között.

Linearitás

Dózisarányosságot formálisan nem vizsgáltak, de a clearance a dózistartomány egészében látszólag nem telítődik.

Speciális populációk

Vesekárosodás

Bár jelzett etanercept betegeknek és önkénteseknek történő beadását követően a radioaktivitás a vizelettel eliminálódik, akut veseelégtelenség esetén nem figyeltek meg magasabb etanercept koncentrációkat. Vesekárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Májkárosodás

Akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg magasabb etanercept-koncentrációt. Májkárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Idősek

Időskor hatását az etanercept szérumszintek populációs farmakokinetikai analízisével vizsgálták. A 65 és 87 év közöttiek clearance és megoszlási térfogat értékelése hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbak körében mért értékekhez.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő gyermekek

69 poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő 4-17 év közötti gyermeket vizsgáltak heti kétszer alkalmazott 0,4 mg LIFMIOR/testtömeg-kilogramm dózis mellett 3 hónapon keresztül. A szérumszintek mindenben nagyon hasonlóak voltak a rheumatoid arthritiben szenvedő felnőttekéhez. A legfiatalabb (4 éves) gyermeknél csökkent clearance-t (a testtömegre normalizálva emelkedett clearance-t) észleltek az idősebb gyermekek (12 éves), illetve a felnőttek clearance-ével összehasonlítva. A dózisszimuláció azt sugallja, hogy míg az idősebb gyermekek (10-17 év) szérumszintjei a felnőttekéhez közelállók lesznek, addig a fiatalabb gyermekeké jelentősen alacsonyabb lesz.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek

Gyermekek plakkos psoriasisban szenvedő betegek (4-17 éves korúak) 48 hétig hetente egyszer 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb heti 50 mg-os dózis) etanerceptet kaptak. Az átlagos steady state szérumszintek koncentrációk 1,6 és 2,1 mcg/ml között voltak a 12., 24. és 48. héten. Ezek a gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél mért átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint amiket a juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő betegeknél figyeltek meg (hetente kétszer 0,4 mg/testtömegkg, legfeljebb heti 50 mg-os dózisú etanercept kezelésben részesültek). Ezek az átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint a plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtt betegeknél, akik hetente kétszer 25 mg etanercept kezelésben részesültek.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A LIFMIOR toxikológiai vizsgálatai során nem találtak nyilvánvaló dózislimitáló vagy célszervi toxikus reakciót. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatok szerint a LIFMIOR nem genotoxikus. A LIFMIOR karcinogenitására, fertilitásra, postnatalis toxicitására vonatkozó standard vizsgálatok a neutralizáló antitestek rágszálókban való termelődése miatt nem történtek.

Egereknek és patkányoknak bőr alá adott egyszeri 2000 mg/kg, illetve intravénásan adott egyszeri 1000 mg/kg dózis nem bizonyult letálisnak, és nem járt jelentős toxikus tünetekkel. A cynomolgus majmoknak 4 vagy 26 egymást követő héten át folyamatosan heti két alkalommal bőr alá adott 15 mg/kg dózisu – ami az AUC-alapú szérumkoncentráció tekintetében 27-szerese volt annak, ami emberben az ajánlott 25 mg-os dózis után mérhető – LIFMIOR-kezelés során nem mutatkozott dóziskorlátozó vagy célszervi toxicitás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-klorid
L-arginin hidroklorid
Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
Dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A LIFMIOR legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Átlátszó üveg fecskendő (I. típusú üveg) rozsdamentes acél tűvel, tűvédő gumisapkával és műanyag dugattyúval.

A doboz 4 db, 8 db vagy 24 db előretöltött fecskendő LIFMIOR-t és 4 db, 8 db vagy 24 db alkoholos törülőkendőt tartalmaz. A tűvédő száraz, természetes gumit (latex) tartalmaz (lásd 4.4 pont). Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Átlátszó üveg fecskendő (I-es típusú üveg) rozsdamentes acél tűvel, tűvédő gumisapkával és műanyag dugattyúval.

A doboz 2 db, 4 db vagy 12 db előretöltött fecskendő LIFMIOR-t és 2 db, 4 db vagy 12 db alkoholos törülőkendőt tartalmaz. Az injekciós tűn lévő védősapka száraz, természetes gumit (latex) tartalmaz (lásd 4.4 pont). Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Beadás előtt meg kell várni, míg a LIFMIOR egyszerhasználatos, előretöltött fecskendő szobahőmérsékletre melegszik (körülbelül 15-30 perc). A tűvédőt nem szabad eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött fecskendő el nem éri a szobahőmérsékletet. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga/halványbarna színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskéket.

A beadásra vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Utasítások a LIFMIOR injekció előkészítésére és beadására”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. február 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.

Az etanercept egy humán tumor nekrozis faktor receptor (p 75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával. Az etanercept, a humán tumor nekrozis faktor-2 receptor (TNFR2/p75) extracelluláris ligandkötő doménjéből és a humán IgG1 Fc doménjéből kialakított kiméra dimerizált termék. Az Fc komponens tartalmazza az emberi IgG1 kapocsrégióját, a CH₂ és CH₃ régiókat, de nem tartalmazza a CH₁ régiót. Az etanercept 934 aminosavból álló 150 kilodalton molekulatömegű fehérje. Az etanercept specifikus aktivitása $1,7 \times 10^6$ egység/mg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat átlátszó és színtelen vagy halványsárga/halványbarna színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A LIFMIOR metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumaszerű ízületi gyulladás kezelésére javasolt felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) – beleértve a metotrexátot is (ha nem ellenjavallt) – hatása nem volt megfelelő.

A LIFMIOR önmagában is alkalmazható a metotrexátra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való folyamatos kezelés nem alkalmas.

A LIFMIOR olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javasolt, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek.

A LIFMIOR, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarthritis (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére gyermekek és serdülők esetében 2 éves kortól, akiknél a metotrexát kezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a metotrexát-kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik intoleránsnak bizonyultak a metotrexátra.

Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a szokásos kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik arra intoleránsnak bizonyultak.

A LIFMIOR hatását 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták.

Arthritis psoriatica

Aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőttekben, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerek hatása nem volt megfelelő. A LIFMIOR kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiailag dokumentálhatóan csökkenti a perifériás ízületi károsodás mértékét a betegség poliarticularis szimmetrikus altípusaiban szenvedő betegek esetében.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos terápiára.

Non-radiológiai axiális spondyloarthritis

Súlyos, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MR), és nem mutattak megfelelő választ a nemszteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAIDs).

Plakkos psoriasis

Felnőttkori, közepesen súlyos, ill. súlyos plakkos psoriasis kezelésére, azon esetben, ha más szisztémás terápiára – beleértve a ciklosporint, metotrexátot és psoralen + UV-A fény (PUVA) alkalmazását – nem reagált, vagy az kontraindikált volt, vagy a beteg nem tolerálta (lásd az 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

Krónikus, súlyos plakkos psoriasis kezelésére gyermekeknel és serdülőknél 6 éves kortól azon esetben, ha más szisztémás terápia vagy fényterápia nem volt megfelelő, vagy a beteg nem tolerálta.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan szakorvos javasolhatja a LIFMIOR-t, illetve gondolhatja a LIFMIOR terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a non-radiológiai axiális spondyloarthritis, a plakkos psoriasis, illetve a gyermekekori plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A LIFMIOR-t kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk.

A LIFMIOR előretöltött injekciós toll 50 mg-os hatáserősségben kapható. A LIFMIOR egyéb készítményei 10 mg-os, 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kaphatók.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg LIFMIOR. Heti egy alkalommal 50 mg LIFMIOR is adható, mely biztonságosnak és hatékonynak bizonyult (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és non-radiológiai axiális spondyloarthritis Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR.

A rendelkezésre álló adatok fenti indikációk mindegyikénél arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés megkezdését követő 12 héten belül jelentkezik. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg ebben az időintervallumban.

Plakkos psoriasis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR. Alternatívaként heti két alkalommal 50 mg adható legfeljebb 12 hétig, amelyet követően, ha szükséges, hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg dózis adandó. A LIFMIOR-kezelést a remisszió eléréséig legfeljebb 24 hétig kell folytatni. Néhány felnőtt betegnél 24 hétnél tovább tartó folyamatos kezelés lehet megfelelő (lásd 5.1 pont). A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást. Ha a LIFMIOR-kezelés újraindítása szükséges, a fenti terápiás útmutatót kell követni. A dózis heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg legyen.

Speciális populációk

Máj- és vesekárosodás

Nem szükséges a dózis változtatása.

Idősek

A terápiás dózison nem szükséges változtatni, az alkalmazás módja és az adagolás megegyezik a 18-64 éves betegekével.

Gyermekek és serdülők

A LIFMIOR adagolása gyermekkorú betegek számára a testtömegtől függ. A 62,5 kg-nál kisebb testtömegű betegek adagját a por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy a por oldatos injekcióhoz készítmény alkalmazásával mg/ttkg alapján számolva pontosan kell meghatározni (lásd lentebb az indikációk szerinti adagolást). A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek adagját a fix dózist tartalmazó előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból lehet beadni.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Az ajánlott adag 0,4 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 25 mg LIFMIOR) heti kétszeri alkalmazása bőr alá adott injekció formájában úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/ testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 4 hónap után nem mutatnak választ.

A 10 mg-os injekciós üveg kiszerelés megfelelőbb lehet juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

Két-három éves korú gyermekek körében formális klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor betegregiszterből származó, korlátozott számú biztonságossági adat arra utal, hogy a biztonságossági profil 2-3 éves korú gyermekeknél hasonló, mint amit felnőtteknél és 4 éves vagy annál idősebb gyermekeknél tapasztaltak heti 0,8 mg/ttkg subcutan beadott dózis mellett (lásd 5.1 pont).

Általánosságban véve a LIFMIOR-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében juvenilis idiopathiás arthritis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Gyermeckori plakkos psoriasis (6 éves korban és a fölött)

Az ajánlott adag 0,8 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) heti egyszeri alkalmazása legfeljebb 24 héten keresztül. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást.

Ha a LIFMIOR-ral történő újbóli kezelés javallott, akkor a fenti kezelési időtartamra vonatkozó útmutatást kell követni. A dózisonak 0,8 mg/testtömegkg-nak (dózisonként legfeljebb 50 mg) kell lennie, hetente egyszer.

Általánosságban véve a LIFMIOR-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében plakkos psoriasis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A LIFMIOR-t subcutan injekció formájában kell beadni (lásd 6.6 pont).

A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „A MYCLIC előretöltött injekciós toll használata a LIFMIOR injekció beadására”.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szepszis vagy szepszis kockázata.

Nem kezdhető LIFMIOR-kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn – ideértve a krónikus, illetve helyi infekciókat is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a beadott gyógyszerek kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát egyértelműen rögzíteni kell a beteg dokumentációjában (vagy fel kell jegyezni abban).

Infekciók

A betegeknél a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után vizsgálni kell az infekciók meglétét, figyelembe véve, hogy az etanercept átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 70 óra (7 órától 300 óráig terjedően).

Súlyos fertőzéseket, szepszist, tuberkulózist és opportunistá infekciókat, köztük invazív gombafertőzéseket, listeriosist és legionellózist jelentettek a LIFMIOR alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 pont). Ezeket a fertőzéseket baktériumok, mycobacteriumok, gombák, vírusok és paraziták (köztük protozoonok) okozták. Néhány esetben különösen a gombafertőzéseket és más opportunistá infekciókat nem ismerték fel, ami a megfelelő kezelés kései elkezdéséhez, és olykor halálhoz vezetett. A betegeknél infekciók keresésekor figyelembe kell venni a releváns opportunistá infekció (pl. az endémiás mycosisok expozíciójának) kockázatát.

Azok a betegek, akiknél a LIFMIOR-kezelés mellett friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést igényelnek. Súlyos fertőzések esetében a LIFMIOR terápiát haladéktalanul meg kell szakítani. A LIFMIOR hatásosságát és biztonságosságát krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az orvosnak a LIFMIOR terápiát alaposan mérlegelnie kell olyan betegek esetében, akiknél rekurrens vagy krónikus fertőzések figyelhetők meg, vagy olyan alapbetegség esetén, mely hajlamossá teheti a beteget további fertőzésekre, ilyen például az előrehaladott vagy rosszul beállított diabetes mellitus.

Tuberkulózis

A LIFMIOR-ral kezelt betegeknél aktív tuberkulózisos eseteket jelentettek, beleértve a miliáris tuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberkulózis meglétét. A kivizsgálásnak ki kell terjednie arra, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberkulózis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberkulózissal a beteg, valamint a korábbi és / vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiára. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen, elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt ezen vizsgálati eredmények feltüntetése a beteginformációs adatlapon. A felírást végző orvosokat figyelmeztetni kell az ál-negatív tuberkulin

bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatára, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos személyeknél.

Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető LIFMIOR-kezelés. Inaktív („látens”) tuberkulózis diagnózis esetén a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózist kezelését el kezdeni a megfelelő tuberkulózis-ellenes terápiával, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ebben az esetben a LIFMIOR-terápia előny-kockázat arányát igen körültekintően mérlegelni kell.

Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a LIFMIOR-kezelés során vagy a kezelés után tuberkulózisra utaló jelek / tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás / súlyvesztés, hőemelkedés) jelentkeznek, kérjen orvosi segítséget.

Hepatitis B reaktiválódása

A korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződött, és egyidejűleg TNF-antagonistákat, köztük LIFMIOR-t kapó betegeknek a hepatitis B reaktiválódását jelentették. Ezek között voltak olyan jelentések is, ahol anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeknek reaktiválódott a hepatitis B. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a betegeknek vizsgálni kell a HBV-fertőzést. Azonál a betegnél, akinek a HBV-fertőzés vizsgálati eredménye pozitív, hepatitis B kezelésben jártas orvossal történő konzultáció javasolt. Óvatosság szükséges olyan betegek LIFMIOR-ral történő kezelése során, akik korábban HBV-vel fertőződtek. Ezeknél a betegeknek a terápia alatt végig, majd több hétig a terápia befejezése után is figyelemmel kell kísérni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek kialakulását. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a HBV-vel fertőződött betegek antivirális kezelésével párhuzamosan folytatott TNF-antagonista terápiairól. Azonál a betegnél, akinek kialakul a HBV-fertőzés, a LIFMIOR-t le kell állítani, és hatékony antivirális terápiát és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Hepatitis C súlyosbodása

LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében a hepatitis C súlyosbodásáról számoltak be. A LIFMIOR-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél az anamnézisben hepatitis C szerepel.

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és az anakinrával történő egyidejű kezelés fokozza a súlyos fertőzések és a neutropenia kockázatát a LIFMIOR monoterápiához képest. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így a LIFMIOR és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Allergiás reakciók

A LIFMIOR-kezelésével kapcsolatosan jelentenek allergiás reakciókat. Az allergiás reakciók között szerepel angioödéma és csalánkiütés, valamint előfordultak súlyos reakciók. Amennyiben súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakciót észlelnek, a LIFMIOR használatát azonnal fel kell függeszteni, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az előretöltött injekciós toll tűvédő kupakja latexet (száraz, természetes gumi) tartalmaz, amely túlérzékenységi reakciókat okozhat, ha olyan személy fogja meg a tűt vagy olyan személy kapja az injekciót, aki ismerten vagy valószínűleg latex allergiás.

Immunszuppresszió

TNF-antagonista terápia során, így LIFMIOR-kezelésnél lehetséges, hogy a TNF gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt a kezelés hatással van a szervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére. Rheumatoid arthritisben szenvedő, LIFMIOR-ral kezelt 49 felnőtt beteg esetében végzett vizsgálat során nem találtak

bizonyítékot a késői típusú hypersensitivitas, valamint az immunglobulinok szintjének csökkenésére, továbbá az effektor sejtpopuláció számának változására.

Két juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő beteg esetében varicella infekció és asepticus meningitis jelei és tünetei jelentkeztek, amelyek szövődménymentesen meggyógyultak. Varicella fertőzésnek különösen kitett betegek esetében a LIFMIOR-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, és mérlegelni kell a profilaktikus varicella zoster immunglobulin kezelést.

A LIFMIOR biztonságosságát és hatásosságát immunszuprimált állapotban lévő betegek esetében nem vizsgálták.

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

Szolid és haematopoieticus malignitások (kivéve a bőrrákot)

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és a tüdőcarcinómát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.8 pont).

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő, és a placebóval kezelt betegek utánkövetése is rövidebb ideig tartott, mint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeké. TNF-gátlókkal kezelt betegeknél leukaemia kialakulásának eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követő időszakban. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és leukaemia kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más haematopoieticus vagy szolid malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a TNF-gátlókkal végzett terápia elkezdésének megfontolásakor, ha a beteg kórtörténetében malignus betegség szerepel, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor.

A forgalomba hozatalt követő időszakban TNF-gátlókkal, köztük LIFMIOR-ral kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) – olykor halálos kimenetelű – malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek körülbelül felében lymphoma lépett fel. A többi esetben különböző malignitások alakultak ki, beleértve olyan ritka malignus betegségeket is, amik tipikusan az immunszuppresszióval állnak összefüggésben. TNF-gátlókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki malignitások kialakulásának kockázata.

Bőrrák

Melanoticus és a melanoticus bőrrákot (non-melanoma skin cancer – NMSC) jelentettek TNF-antagonistákkal, köztük LIFMIOR-ral kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően LIFMIOR-ral kezelt betegeknél rendkívül ritka esetekben Merkel-sejtes carcinomát jelentettek. Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnél, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél.

A klinikai vizsgálatok eredményeit együttesen vizsgálva több esetben forult elő amelanoticus bőrrák a LIFMIOR-t kapó betegeknél, mint a kontroll-csoportban, különösen a psoriasis miatt kezelt betegeknél.

Védőoltások

Élő oltóanyag nem adható LIFMIOR-ral egyidőben. Nem áll rendelkezésre adat LIFMIOR-ral kezelt betegeknek adott élő oltóanyag által közvetett módon okozott fertőzéssel kapcsolatban. Egy, kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban az arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek közül 184 a 4. héten egy multivalens pneumococcus polyszacharid vakcinát is kapott. Ebben a vizsgálatban a legtöbb LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg képes volt a pneumococcus polyszacharid vakcina elleni hatékony B-sejtes immunválasz kifejtésére, de a titerek

együttesen kissé alacsonyabbak voltak, és néhány beteg esetében a titer kétszerese volt a LIFMIOR-ral nem kezelt betegekéhez viszonyítva. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Autoantitest képződés

A LIFMIOR-terápia autoimmun autoantitestek képződését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

LIFMIOR-ral kezelt betegekben ritkán pancytopenia, igen ritkán aplasticus anaemia (esetenként fatális kimenetellel) fordult elő. Ha az anamnézisben vérképződés szerepel, a LIFMIOR-kezelést különös körültekintéssel kell folytatni. Fel kell hívni a betegek vagy szülők/gondozók figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvosához, ha vérképződésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. állandó láz, torokgyulladás, vérzés, sápadtság). Az ilyen beteget sürgősen ki kell vizsgálni, beleértve a teljes vérképet is. Véreképződés fennállása esetén a LIFMIOR-kezelést fel kell függeszteni.

Neurológiai megbetegedések

A LIFMIOR-kezelés során ritkán központi idegrendszeri demyelinisatiós elváltozást jeleztek (lásd 4.8 pont). Ezen felül ritkán perifériás demyelinisatiós polyneuropathiákat jeleztek (köztük Guillain-Barré szindrómát, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát, demyelinisatiós polyneuropathiát és multifocalis motoros neuropathiát). Bár sclerosis multiplexben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat nem végeztek, más TNF- α antagonistákkal sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatokban a betegség aktivitásának fokozódását tapasztalták. Korábbi vagy meglévő demyelinisatiós elváltozásban, ill. azok esetében, akiknek fokozott kockázatuk van demyelinisatiós betegség kialakulására, a neurológiai vizsgálatot is figyelembe véve, az előny/kockázat alapos mérlegelése után lehet LIFMIOR-kezelést indítani.

Kombinációs terápia

Egy, két évig tartó rheumatoid arthritises betegek körében végzett kontrollos klinikai vizsgálatban a LIFMIOR és a metotrexát kombinációja nem eredményezett a biztonságosságot érintő, nem várt eseményt, és a LIFMIOR biztonságossági profilja metotrexáttal kombinációban adva megegyezett a LIFMIOR, illetve metotrexát monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban jelentettekkel. A kombináció biztonságosságát bizonyító hosszútávú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. A LIFMIOR és más bázisterápiás készítmények (DMARD) kombinációjának hosszú távú biztonságossága nem igazolt.

A LIFMIOR alkalmazását egyéb szisztémás kezeléssel vagy fototerápiával való kombinációban nem tanulmányozták psoriasisban.

Vese- és májkárosodás

Farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) szerint nem szükséges a terápiás dózis megváltoztatása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetében, ugyanakkor ilyen betegeknél kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség (congestiv szívelégtelenség)

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az orvosoknak körültekintően kell eljárniuk a LIFMIOR alkalmazásakor. Egyes posztmarketing jelentések a LIFMIOR-t kapó betegeknél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be, azonosítható kiváltó tényezőkkel vagy azok nélkül. Ritkán (<0,1%) beszámoltak a pangásos szívelégtelenség új eseteinek kialakulásáról, köztük olyan betegeknél jelentkező pangásos szívelégtelenségről, akiknél nem volt ismert korábbi cardiovascularis megbetegedés. Ezeknek a betegeknél egy része 50 évesnél fiatalabb volt. A hatásosság hiánya miatt idő előtt fejeződött be az a két nagy klinikai vizsgálat, amely a LIFMIOR-nak a pangásos szívelégtelenség kezelésére irányuló alkalmazását értékelte. Bár nem bizonyított, de a két vizsgálat egyikének adatai arra utalnak, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegeknél lehetséges tendencia mutatkozik a pangásos szívelégtelenség romlására.

Alkoholos hepatitis

Egy, II. fázisú, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban 48, kórházi kezelés alatt álló, közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő beteget kezeltek LIFMIOR-ral vagy placebóval. A

LIFMIOR nem volt hatásos, és a LIFMIOR-ral kezelt betegeknel 6 hónap után jelentősen magasabb volt a halálozási arány. A kezelőorvosnak fokozott elővigyázatossággal kell a LIFMIOR-t alkalmaznia olyan betegeknel, akik közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvednek.

Wegener-granulomatosis

Egy placebo-kontrollos vizsgálat szerint, ahol 89 felnőtt beteget az alapkezelés mellett (amely magába foglalta a ciklofoszfamidot vagy metotrexátot és glükokortikoidokat) 25 hónapig (medián időtartam) LIFMIOR-ral is kezelték, a LIFMIOR nem bizonyult hatásosnak a Wegener-granulomatosis kezelésében. Azoknál a betegeknel, akik LIFMIOR-kezelésben részesültek, lényegesen magasabb volt a különböző típusú, nem bőrhöz kapcsolódó malignitások előfordulása, mint a kontroll-csoport esetében. A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatosis kezelésére.

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknel

Diabetes miatt kezelt betegeknel a LIFMIOR-terápia megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be, ami az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelte.

Speciális populációk

Idősek

Rheumatoid arthritisben, arthrititis psoriaticaban és spondylitis ankylopoeticaiban végzett III. fázisú vizsgálatokban összességében nem volt különbség a LIFMIOR-t kapó 65 évnél idősebb betegek és a fiatalabb betegek között a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos fertőzések tekintetében. Ugyanakkor idős betegek kezelésekor körültekintéssel kell eljárni, és különös figyelmet kell fordítani az infekciók előfordulására.

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a gyermekgyógyászati betegek részére – összhangban az aktuális immunizálási szabályokkal – a szükséges védőoltásokat a LIFMIOR terápia bevezetése előtt adják be (lásd fentebb a Védőoltások című részt).

Gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease – IBD) és uveitis juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt betegeknel

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során IBD és uveitis eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR-ral, illetve csak anakinrával kezelt betegeknel (korábbi adatok).

Ezen kívül emően egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben a LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR terápiát kapó betegeknel (lásd 4.4 és 4.8 pont). A LIFMIOR és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott.

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Egyidejű kezelés szulfaszalazinnal

Abban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dóziszú szulfaszalazint és

LIFMIOR-t is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak LIFMIOR-t vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert. A szulfaszalazinnal kombinált kezelés mérlegelésekor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie.

Nincs interakció

A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölcsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfaszalazint), nemszteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkel és metotrexáttal sem. Lásd a 4.4 pont vakcinációval kapcsolatos tanácsait.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszer-interakciót a metotrexáttal, digoxinnal vagy warfarinnal végzett vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek meg kell fontolniuk a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a LIFMIOR kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

Terhesség

A patkányokon és nyulakon végzett fejlődés-toxicitási vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Az etanerceptnek a terhesség kimenetelére kifejtett hatásait két obszervációs kohorszvizsgálatban tanulmányozták. Az egyik obszervációs vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordultak elő jelentős születési rendellenességek azon terhességek esetében, amelyekben az anya az első trimeszter alatt etanerceptet kapott (n = 370), összehasonlítva mindazon terhességekkel, amelyekben az anya nem kapott sem etanerceptet, sem egyéb TNF-antagonistát (n = 164) (korrigált esélyhányados 2,4, 95%-os CI: 1,0–5,5). A jelentős születési rendellenességek típusai megfeleltek az általános populációban leggyakrabban jelentetteknek, nem azonosítottak konkrét mintázatot a rendellenességek típusai tekintetében. Nem észlelték a spontán vetélés, a halvaszületés, a koraszülés vagy a terhesség során bekövetkező kisfokú malformatio előfordulási gyakoriságának változását. Egy másik obszervációs, több országot felölelő regisztervizsgálatban, amelyben a terhesség első 90 napja során etanercepttel kezelt nőknél (n = 425) és nem biológiai szerrel kezelt nőknél (n = 3497) hasonlították össze a terhesség nemkívánatos kimeneteleinek kockázatát, nem figyelték meg a jelentős születési rendellenességek fokozott kockázatát (esélyhányados [OR] = 1,22, 95%-os CI: 0,79–1,90; korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 ország, anyai betegség, életkor, anyai életkor és a terhesség korai szakaszában való dohányzás alapján korrigálva). Ez a vizsgálat a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a halvaszületés, illetve az első életévben bekövetkező fertőzések kockázatának emelkedését sem mutatta azoknál a csecsemőknél, akiket a terhesség alatt etanercepttel kezelt nők hoztak világra. Terhesség alatt a LIFMIOR csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

Az etanercept átjut a placentán, és a terhesség alatt LIFMIOR-ral kezelt nőbetegek gyermekeinek szérumban kimutatható volt az etanercept. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert, de a gyermekek azonban fokozott fertőzésveszélynek lehetnek kitéve. Általában nem javasolt élő vakcinát adni a csecsemőknek az anya utolsó LIFMIOR adagjának beadásától számított 16 héten belül.

Szoptatás

A beszámolók szerint subcutan alkalmazás után az etanercept kiválasztódik a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban subcutan beadás után az etanercept kiválasztódott az anyatejbe, és kimutatható volt az újszülött szérumban is. Mivel az immunglobulinok, sok gyógyszerrel egyetemben, kiválasztódhatnak az emberi anyatejbe, ezért a LIFMIOR alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és postnatalis toxicitásával, az etanercept fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (mint például a szúrás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, viszketés, kivörösödés és vérzés), fertőzések (mint például a felső légúti fertőzések, bronchitis, húgyhólyag fertőzések és bőrfertőzések), allergiás reakciók, autoantitestek kialakulása, viszketés és láz.

A LIFMIOR esetén súlyos mellékhatásokat is jelentettek. A TNF-antagonisták, mint a LIFMIOR, befolyásolják az immunrendszert és alkalmazásuk befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel és a daganatokkal szembeni védekezését. Súlyos fertőzés LIFMIOR-ral kezelt 100 betegből kevesebb, mint 1-nél jelentkezik. Halálos kimenetelű és az életet veszélyeztető fertőzések és szepszis jelentettek. A LIFMIOR alkalmazása mellett különböző malignus daganatokat is jelentettek, beleértve az emlőrákot, a tüdőrákot, a bőrrákot és a nyirokcsomók daganatait (lymphoma).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Ezek közé tartoznak a pancytopenia ritka esetei és az aplasticus anaemia nagyon ritka esetei. Ritkán centrális és nagyon ritkán perifériás demielinizációs elváltozásokat figyeltek meg a LIFMIOR alkalmazása mellett. Ritkán lupust, lupussal társuló elváltozásokat és vasculitist jelentettek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája a felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatok eredményein és a posztmarketing tapasztalatokon alapul.

A szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági sorrend (az adott mellékhatást feltehetően meg tapasztaló betegek száma) szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nagyon ritka $< 1/10\ 000$	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Infekció (köztük felső légúti infekció, bronchitis, cystitis, bőr infekció)*		Súlyos infekció (köztük pneumonia, cellulitis, bakteriális arthritis, szepszis és parazita-fertőzés)*	Tuberkulózis, opportunistá infekció (beleértve az invazív gomba-, protozoon-, bakteriális, atipikus mycobacterialis, vírusos fertőzéseket és a legionellát)*		A hepatitis B reaktiválódása, listeria
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és			Amelanotikus bőrrák* (lásd 4.4 pont)	Malignus melanoma (lásd 4.4 pont), limfoma, leukaemia		Merkel-sejtes carcinoma (lásd 4.4 pont)

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
polipokat is)						
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek			Thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, neutropenia	, Pancytopenia*	Aplasticus anaemia*	Haematophagias histiocytosis (makrofág aktivációs szindróma)*
Immunrendszeri betegségek		Allergiás reakciók (lásd „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei” című részt), autoantitest képződés*	Vasculitis (beleértve az antineutrophil cytoplasma-antitest pozitív vasculitist is)	Súlyos allergiás/anaphylaxiás reakciók (többek között angioödéma, bronchospasmus), sarcoidosis		Dermatomyositis tünetek, rosszabbodása
Idegrendszeri betegségek				A központi idegrendszer demyelinisációs eseményei, amelyek sclerosis multiplexre vagy helyi demyelinisációra (pl. látóideg-gyulladás és myelitis transversalis) utalnak (lásd 4.4 pont), perifériás demyelinisációs események, beleértve a Guillain-Barré szindrómát, a krónikus gyulladásos demyelinisációs polyneuropathiát és a multifocalis motoros neuropathiát (lásd 4.4 pont), görcsök		
Szembetegségek			Uveitis, scleritis			
Szívbetegségek			Pangásos szív-elégtelenség súlyosbodása (lásd 4.4 pont)	Újonnan megjelenő pangásos szívélégtelenség (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek				Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist is)*		
Máj- és epebetegségek			Emelkedett májenzimszint*	Autoimmun hepatitis*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei		Viszketés, kiütés	Angioödéma, psoriasis (beleértve az új előfordulást vagy állapotromlást és a pustularis, elsődlegesen atenyéren és a talpon előforduló formát), csalánkiütés, psoriasis-szerű kiütés	Stevens-Johnson szindróma, cutan vasculitis (beleértve a hypersensitivitas vasculitist), erythema multiforme, lichenoid reakciók	Toxikus epidermális nekrolízis	

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei				Cutan lupus erythematosus, subcutan cutan lupus erythematosus, lupus-szerű szindróma		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadási helyének reakciói (köztük vérzés, véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat)*	Láz				

*Lásd alább, az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása című részt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

A megközelítően 6 évig tartó vizsgálatok során a 4114 LIFMIOR-ral kezelt, köztük 2 évig aktív kontrollos vizsgálatban 231 LIFMIOR-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritises beteg között 129 esetben észlelték különféle típusú, új malignus betegség kifejlődését. Ez az arány és incidencia megfelel a populációs vizsgálatok adatai alapján várható értékeknek. A 240 LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteget bevonásával készült, és megközelítőleg 2 évig tartó klinikai vizsgálatok eredményei összesen 2 malignitás kialakulásáról számoltak be. A több mint két évig tartó klinikai vizsgálatoknál 351 spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből 6 LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében számoltak be malignitásról. A LIFMIOR-ral kettős-vak és nyílt elrendezésű vizsgálatokban 2,5 évig terjedő időtartamukban kezelt, egy 2711 plakkos psoriasisos betegből álló csoportban 30 malignus betegséget és 43 amelanoticus bőrrákot jelentettek.

Klinikai vizsgálatok során összesen 18 lymphomás megbetegedést jelentettek egy 7416 rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből álló csoportban, akiket LIFMIOR-ral kezelték.

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók

A LIFMIOR-ral kezelt rheumás betegek és a placebo terápia összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók incidenciája szignifikánsan magasabb volt (36%), mint azoknál, akik placebo kezelésben (9%) részesültek. Az injekció beadása során észlelt reakciók rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Az átlagos időtartam hozzávetőlegesen 3-5 nap volt. A legtöbb beadást követő helyi reakció nem igényelt kezelést a LIFMIOR csoportban, akiket mégis gyógyszeres kezelésnek vetettek alá, többségében lokális készítményeket, mint kortikoszteroidot vagy orális antihisztaminokat kaptak. Ezen kívül, néhány beteg esetében bőrreakció-memória jelentkezett, melyet a legújabb beadási hely és egy korábbi beadási hely területén szimultán jelentkező beadást követő helyi reakció jellemez. Ezek a reakciók általában átmenetinek bizonyultak, és nem igényeltek gyógyszeres kezelést.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek körében végzett kontrollos vizsgálatokban a kezelés első 12 hetében a LIFMIOR-ral kezelt betegek kb. 13,6%-ánál alakult ki helyi reakció az injekció

beadásának helyén, szemben a placebóval kezeltéknél megfigyelt 3,4%-kal.

Súlyos fertőzések

A placebo-kontrollos vizsgálatok a LIFMIOR esetében nem mutattak magasabb incidenciát a súlyos infekciók (halálos, életveszélyes, kórházi ápolást vagy intravénás antibiotikum kezelést igénylő események) esetében. A LIFMIOR-ral maximum 48 hónapig kezelt rheumatoid arthritises betegek 6,3%-ánál lépett fel súlyos fertőzés. Ezek közé tartoztak: tályog (különböző helyeken), bacteriaemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (feltételezett), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, lábszárfekély, szájfertőzés, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, szepszis, septicus arthritis, sinusitis, bőrfertőzés, bőrfekély, húgyúti fertőzés, vasculitis és sebfertőzés. A kétéves aktív kontrollos vizsgálatban, ahol a betegek csak LIFMIOR, csak metotrexát, vagy LIFMIOR és metotrexát kombinációs kezelésben részesültek, a súlyos infekciók gyakorisága az egyes csoportokban hasonló volt. Mindazonáltal nem lehet kizárni, hogy a LIFMIOR kombinációja metotrexáttal a fertőzések gyakoriságának emelkedésével járjon együtt.

A plakkos psoriasis miatt LIFMIOR-ral és placebóval kezelt betegek infekció rátája között nem mutattak ki különbséget a maximum 24 hétig tartó placebo-kontrollos vizsgálatokban. A LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében megfigyelt súlyos fertőzések között előfordult cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *Streptococcus* okozta fascitis, myositis, szeptikus sokk, diverticulitis és tályog. A kettős-vak és nyílt elrendezésű psoriasis psoriatica vizsgálatokban egy LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében jelentettek súlyos fertőzést (pneumóniát).

A LIFMIOR-kezelés kapcsán leírtak súlyos és fatális infekciókat. A jelentett patogének baktériumok, mycobaktériumok (tuberculosis is), vírusok és gombák voltak. Ezek közül néhány a LIFMIOR terápia kezdetét követő néhány héten belül jelentkezett a rheumatoid arthritis mellett fennálló, arra hajlamosító betegségben (pl. diabetes mellitus, pangásos szív elégtelenség, aktív vagy krónikus fertőzések a kórtörténetben) szenvedőkön (lásd 4.4 pont). Magasabb szepszisben a LIFMIOR-kezelés fokozhatja a betegek mortalitását.

A LIFMIOR-ral kapcsolatban opportunisták fertőzéseket jelentettek, beleértve az invazív gomba-, parazita- (köztük protozoon-), vírusos (köztük herpes zoster), valamint bakterális (köztük *Listeria* és *Legionella*) és atípusos mycobacterialis fertőzéseket is. Klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok szerint az opportunisták fertőzések teljes incidenciája 0,09% volt a 15 402, LIFMIOR-t kapó betegnél. Az expozíció-korrigált arány 0,06 esemény/100 betegév volt. Posztmarketing tapasztalatok alapján a világszerte jelentett opportunisták fertőzések körülbelül fele invazív gombafertőzés volt. A leggyakrabban jelentett invazív gombafertőzések között a *Candida*, a *Pneumocystis*, az *Aspergillus* és a *Histoplasma* szerepelt. Ezek közül a betegeknek, akiknél opportunisták fertőzése alakult ki, a halálos kimenetelért az esetek több mint a felében az invazív gombafertőzések tehetők felelőssé. A halálos kimenetelű jelentett eset többsége *Pneumocystis* pneumóniás, aspecifikus szisztémás gombafertőzésben és aspergillosisban szenvedő betegeknek történt (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A felnőtt betegek a kezelés során különböző időpontokban szerológiai vizsgálatokat végeztek autoantitestek kimutatására. Azoknak a rheumatoid arthritises betegeknek az aránya, akiknél az antinukleáris antitest titer (ANA) a vizsgált periódus alatt vált pozitívvá ($\geq 1:40$) magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt (11%), mint a placebo csoportban (5%). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a vizsgált időtartam alatt a radioimmúnassay-vel meghatározott kettősszájú DNS-elleni antitest titer pozitívvá vált, szintén magasabb volt a LIFMIOR csoportban (15%), mint a placebo csoportban (4%). A kettősszájú DNS-elleni antitest titer pozitívvá válását *Crithidia luciliae* assay-ben is gyakrabban észlelték a LIFMIOR-ral kezelt csoportban (3%), mint a placebo csoportban (0%). Az antikardiolipin antitesteket termelő betegek aránya hasonlóan magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt, mint a placebo csoportban. A hosszú távú LIFMIOR terápia hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert.

Ritkán olyan – köztük rheumatoid faktor pozitív – betegekről érkeztek jelentések, akik a klinikai kép és biopszia alapján lupus-szerű szindrómával, vagy szubakut cutan lupusszal, illetve discoid lupusszal kompatibilis bőrkiütésekkel összefüggésben egyéb antitesteket termeltek.

Pancytopenia és aplasticus anaemia

Egyes posztmarketing jelentések pancytopeniáról és aplasticus anaemiáról számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,06% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka”). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,47% volt („nem gyakori”). Vannak interstitialis tüdőbetegségről (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist) szóló posztmarketing jelentések, melyek némelyike halálos kimenetelű volt.

Egyidejű kezelés anakinrával

Azon vizsgálatokban, amelyekben a felnőtt betegek párhuzamosan részesültek LIFMIOR és anakinra kezelésben, a súlyos fertőzések rátája magasabb volt, mint a csak LIFMIOR-t kapó betegek esetében, és a betegek 2%-a (3/139) esetében alakult ki neutropenia (abszolút neutrofilszám < 1000 mm³). A neutropenia idején egy beteg esetében alakult ki cellulitis, amely a hospitalizációt követően rendeződött (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett májenzimszintek

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatainak kettős vak szakaszaiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,54% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („nem gyakori”). Az olyan kontrollos klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszaiban, azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 4,18% volt („gyakori”).

Autoimmun hepatitis

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az autoimmun hepatitis előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,02% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka” gyakoriság). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az autoimmun hepatitis gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,24% volt („nem gyakori” gyakoriság).

Gyermekek és serdülők

Nemkívánatos hatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél

Általában a mellékhatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél mind azok típusát, mind azok előfordulási gyakoriságát illetően megegyeznek a felnőtteknél leírt mellékhatásokkal. A felnőttektől való eltérések és más speciális megfontolások a következőkben kerülnek összefoglalásra.

A 2-18 éves korú, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegekkel folytatott klinikai vizsgálatok során jelentett fertőzések általában enyhe vagy közepesen súlyos lefolyásúak, és hasonlóak voltak a járóbeteg-ellátásban a gyermekgyógyászati populációban általában előforduló fertőzésekhez. Súlyos mellékhatásokat jelentettek, beleértve az asepticus meningitis jeleivel és tüneteivel járó varicella fertőzést, amely maradványtünet nélkül gyógyult (lásd még 4.4 pont), appendicitist, gastroenteritist, depressziót/személyiségzavart, bőrfekélyt, oesophagitist/gastritist, streptococcus A okozta septicus sokkot, I-es típusú diabetes mellitust, lágyszövet- és posztoperatív sebfertőzést.

Egy, 4 és 17 év közötti korú, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel végzett vizsgálatban 69 gyermek közül 43 esetén (62%) észleltek fertőzést a vizsgálat három hónapja alatt (nyílt vizsgálat),

és a fertőzések gyakorisága és súlyossága hasonló volt a nyílt kiterjesztéses terápia 12 hónapját befejező 58 betegben. A mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a LIFMIOR terápia mellett rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteken észlelt mellékhatásokhoz. A mellékhatások többsége enyhének bizonyult. Számos mellékhatás azonban gyakrabban fordult elő a 69 juvenilis idiopathiás arthritises beteg esetében, akik 3 hónapon át kaptak LIFMIOR-t, mint a 349 felnőtt rheumatoid arthritises beteg körében. Ezek közé tartozott a fejfájás (19%, 1,7 esemény/betegév), émelygés (9%, 1,0 esemény/betegév), hasi fájdalom (19%, 0,74 esemény/betegév) és a hányás (13%, 0,74 esemény/betegév).

Juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatok során 4 esetben jelentettek makrofág aktivációs szindrómát.

Vannak a LIFMIOR-ral kezelt, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel kapcsolatos, gyulladásos bélbetegségről és uveitistről szóló, a forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatokon alapuló jelentések, köztük nagyon kis számú olyan eset is, ami a kezelés újraindításakor ismételt előfordulást jelez (lásd 4.4 pont).

Nemkívánatos hatások plakkos psoriasis miatt kezelt gyermekeknél

Egy, 48 hetes, 4 és 17 év közötti korú, 211 gyermekkori plakkos psoriasis miatt kezelt beteggel végzett vizsgálatban a jelentett mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a korábban leírt, plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rheumatoid arthritises betegekben végzett klinikai vizsgálatok során dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg. A legnagyobb vizsgált dózis az intravénásan adott 32 mg/m² LIFMIOR telítődózis volt, amelyet heti két alkalommal bőr alá adott 16 mg/m² dózisú kezelés követett. Egy rheumatoid arthritises beteg tévedésből 3 héten keresztül heti 2 alkalommal 62 mg LIFMIOR-t adott önmagának bőr alá, és nem tapasztalt semmilyen mellékhatást. A LIFMIOR-nak nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámia tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrosis faktor alfa (TNF-α) inhibitorok, ATC kód: B04AB01.

A tumor nekrosis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladásos folyamatban meghatározó szerepű citokin. A TNF szintjét egyaránt magasabbnak találták az arthritis psoriaticában szenvedők ízületi folyadékában és psoriasisos plakkjaiban, csakúgy, mint spondylitis ankylopoetica esetén a betegek szérumában és synovialis szövetekben. Plakkos psoriasisban a gyulladásos sejtek, köztük a T-sejtek infiltrációja a psoriasisos laesiókban emelkedett TNF-szintekhez vezet a kórfolyamatban nem érintett bőrben mérhető szintekhez képest. Az etanercept kompetitíve gátolja a TNF sejt felszíni receptorokon való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. A TNF és a lymphotoxin gyulladásos citokinek, amelyek két különböző sejt felszíni receptorhoz kötődnek: ezek az 55 kilodaltonos (p55) és a 75 kilodaltonos (p75) tumor nekrosis faktor receptorok (TNFR-ok). Mindkét TNFR létezik természetes körülmények között membránhoz kötött és szolúbilis formában is. A szolúbilis TNFR-okról feltételezik, hogy a TNF biológiai aktivitását szabályozzák.

A tumor nekrozis faktor és a lymphotoxin elsősorban homotrimerként létezik, és biológiai aktivitásuk a sejtfelszíni TNFR-ok keresztükötéseitől függ. A szolubilis receptor dimérek, mint az etanercept TNF kötő affinitása nagyobb, mint a monomer receptoroké, ezért valószínűleg kompetitíve erősebben gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokhoz kötődését. Emellett az immunglobulin Fc régió fúziós elemként való beépítése a dimer receptorba hosszabb szérumelezési időt biztosít.

Hatásmechanizmus

A rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg ízületeiben, valamint a plakkos psoriasisos betegek bőrében zajló patológiás folyamatok zömét a TNF által szabályozott, gyulladást serkentő molekulahálózat közvetíti. Az etanercept hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula (pl. citokinek, adhézis molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy regulál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a rész négy, randomizált, kontrolllos, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeken, egy, arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeken, négy, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeken, három, juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint egy, gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeken végzett vizsgálat eredményeiről számol be.

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatásosságát randomizált, kettős-vak, placebo-kontrolllos klinikai vizsgálatokkal igazolták. A vizsgálatokat 234 rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegen végezték, akiket korábban legalább egy, de legfeljebb 4 bázisterápiás (DMARDs disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerrel kíséreltek meg kezelni – sikertelenül. A betegek egyik része 10 mg, másik része 25 mg, a harmadik része placebo injekciót kapott bőr alatti két alkalommal, 6 egymást követő hónapon át. A kontrolllos vizsgálat eredményeinek azaz a betegség százalékos javulási rátájának értékelése az ACR (American College of Rheumatology) által javasolt kritériumok felhasználásával történt.

Az ACR 20 és 50 válaszok mind a 3., mind a 6. hónap végén magasabbak voltak a LIFMIOR, mint a placebo csoportban (ACR 20: LIFMIOR 62% és 59%, placebo 23% és 11% a 3. és a 6. hónapra; ACR 50: LIFMIOR 41% és 40%, placebo 8% és 5% a 3. és 6. hónapra; $p < 0.01$ LIFMIOR vs. placebo minden időpontban mind az ACR 20, mind az ACR 50 válaszok esetében).

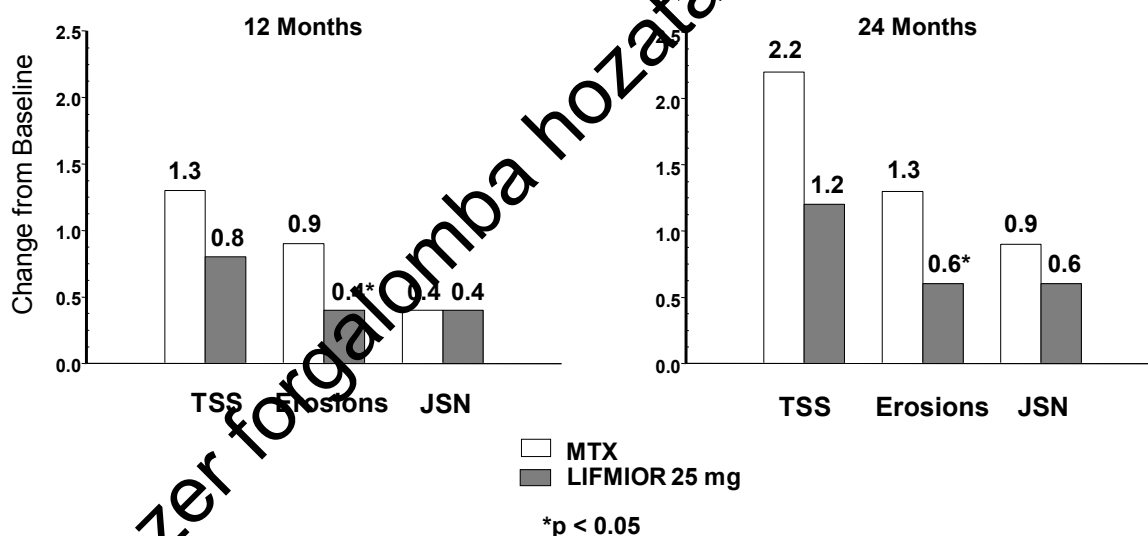
Három és hat hónap után a LIFMIOR-al kezelték mintegy 15%-ában tapasztaltak ACR 70 választ, míg a placebo csoportban ez a szám kevesebb, mint 5% volt. A LIFMIOR terápia klinikai hatása a kezelés elkezdése után általában 1-2 héten belül megmutatkozott, de szinte mindig jelentkezett 3 hónapon belül a válasz dózisarányos volt. A 10 mg-os adaggal elért eredmény a 25 mg és a placebo közé esett. A LIFMIOR az ACR kritériumok összes elemében szignifikáns jobb volt a placebohoz képest, úgy mint a rheumatoid arthritis aktivitását mérő, az ACR kritériumok között nem szereplő paraméterek mint pl. a reggeli ízületi merevség esetén. A háromhavonta kitöltött egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) a beteg funkcionális károsodásának mértékét, általános erőnlétét, mentális állapotát, általános egészségi állapotát, továbbá az ízületi gyulladásokkal kapcsolatos egészségi állapotát külön vizsgálja. A kérdőív minden egyes paraméterében javulást észleltek a harmadik és a hatodik hónapra a LIFMIOR csoport betegeinél a kontrollhoz képest.

A LIFMIOR-kezelés felfüggesztése után az arthritis tünetei általában egy hónapon belül visszatértek. Egy, nyílt vizsgálat eredményei szerint a LIFMIOR-kezelés maximum 24 hónapos szünet után való újraindítása ugyanolyan válaszokat eredményezett, mint azon betegek esetében, akik megszakítás nélküli kezelésben részesültek. Állandó tartós válaszokat észleltek maximum 10 évig tartó nyílt vizsgálatokban megszakítás nélküli LIFMIOR-kezelés mellett.

A LIFMIOR és a metotrexát hatásosságát egy randomizált, aktív-kontrollos vizsgálat – amelynek elsődleges végpontjaként vak elrendezésű radiológiai kiértékelések szolgáltak – hasonlította össze 632 olyan, aktív rheumatoid arthritisben (< 3 év időtartam) szenvedő felnőtt beteg bevonásával, akik még soha nem részesültek metotrexát kezelésben. A betegek heti két alkalommal, legfeljebb 24 hónapon keresztül kaptak 10 mg vagy 25 mg LIFMIOR-t, bőr alá adott injekció formájában. A metotrexát adagok a vizsgálat első 8 hete alatt heti 7,5 mg-ról heti 20 mg-ra nőttek, majd maximum 24 hónapon keresztül folytatódtak. A 25 mg-os LIFMIOR esetében a két héten belül megfigyelhető klinikai javulás – ideértve a hatás megjelenésének kezdetét is – hasonló volt az előző vizsgálatokban látottakhoz, és 24 hónapon keresztül is fennmaradt. Kiinduláskor a betegek közepes fokú mozgáskorlátozottságot mutattak, ami 1,4-1,5 HAQ átlagpontszámot jelent. A 25 mg-os LIFMIOR-ral történő kezelés 12 hónap elteltével jelentős javulást hozott, a betegek kb. 44%-a normál HAQ pontszámot (0,5-nél kisebb) ért el. Ez az előny a vizsgálat 2. évében is megmaradt.

Ennél a vizsgálatnál a strukturális ízületi károsodás mérése radiológiai lelet alapján történt, és a TSS (Total Sharp Score), illetve az azt alkotó eróziós pontszám (Erosions) és ízületi rés szűkülés pontszám (JSN) változásaként került megadásra. A kezek/csuklók és lábak röntgenfelvételeinek leolvasására az a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., a 12. és a 24. hónapban került sor. A 10 mg-os LIFMIOR adag következtében kisebb hatást gyakorolt a strukturális károsodásra, mint a 25 mg-os dózis. Az eróziós pontszámok tekintetében a 25 mg-os LIFMIOR szignifikánsan jobb volt a metotrexátnál mind a 12., mind pedig a 24. hónapban. A TSS és a JSN tekintetében statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a metotrexát és a 25 mg-os LIFMIOR között. Az eredményeket az alábbi ábra mutatja.

Radiológiai progresszió: LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítása – 3 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében



Egy másik, aktív kontrollos, kettős-vak, randomizált vizsgálatban a klinikai hatásosságot, biztonságosságot és radiográfiai progressziót hasonlították össze az egyidejűleg indított csak LIFMIOR-ral (hetente kétszer 25 mg), csak metotrexáttal (hetente 7,5-20 mg, medián dózis 20 mg) és LIFMIOR metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében. A vizsgálatban 682 olyan legalább 1, nem metotrexát DMARD (disease-modifying antirheumatoid drug) szerre nem kielégítő választ adó felnőtt beteg vett részt, aki minimum 6 hónapja, maximum 20 éve (medián 5 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedett.

A LIFMIOR-metotrexát kombinációs terápiás csoportba tartozó betegek esetében, a bármelyik gyógyszert önmagában kapó csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan magasabb ACR 20, ACR 50, ACR 70 válaszokat és DAS és HAQ pontszám javulást tapasztaltak, mind a 24., mind az 52. héten (az eredményeket az alábbi táblázat mutatja). Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelte után a LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit összehasonlítva a LIFMIOR monoterápiával és a metotrexát monoterápiával.

Klinikai hatékonysági eredmények a 12. hónapban: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisen szenvedő betegek esetében

Végpont	Metotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexát (n = 231)
ACR Válaszok^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,79%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Kiindulási pontszám ^b	5,5	5,7	5,5
Pontszám az 52. héten ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisszió ^c	14%	18%	30% ^{†,ϕ}
HAQ			
Alapállapot	1,7	1,7	1,8
52. hét	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Azok a betegek, akik nem vettek részt végig a 12 hónapos vizsgálatban, nem számítanak válaszadóknak.

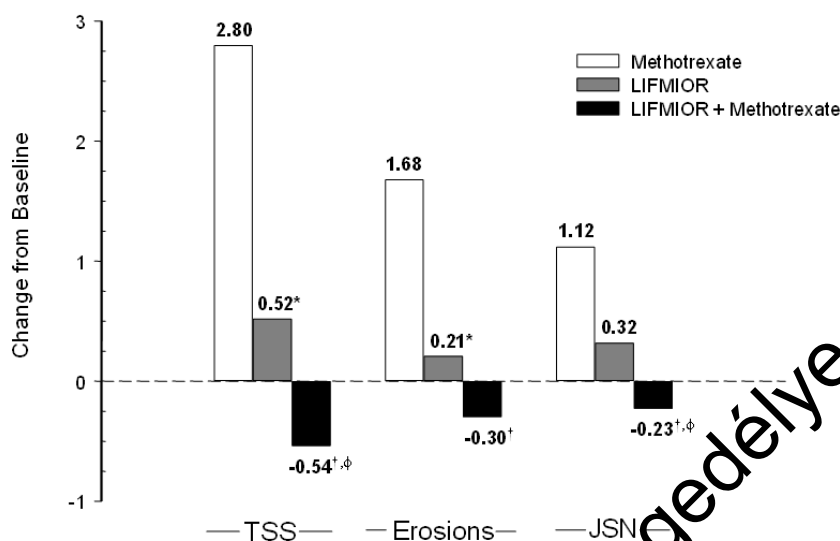
b: A DAS értékek átlagértékek.

c: A remisszió definíciója: DAS <1,6.

Párunkénti összehasonlítás p-értékei: [†] = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és ^ϕ = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.

A radiológiai progresszió a 12. hónapban a LIFMIOR csoportban szignifikánsan kisebb volt, mint a metotrexát csoportban, míg a radiológiai progresszió késleltetésében a kombináció szignifikánsan jobb volt bármely monoterápiánál (lásd az alábbi értékeket).

Radiológiai progresszió: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében (12. havi eredmények)



Páronkénti összehasonlítás p-értéke: * = $p < 0,05$ a LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítására; [†] = $p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és ϕ = $p < 0,05$ a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.

Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap elteltéig a LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit összehasonlítva a LIFMIOR monoterápiával és a metotrexát monoterápiával. Vizsgálták még a LIFMIOR monoterápia szignifikáns előnyeit összehasonlítva a metotrexát monoterápiával a 24. hónap elteltéig.

Egy olyan vizsgálatban, amelyben mindazon betegek progresszióját figyelembe vették, akik a vizsgálatból valamilyen oknál fogva kiestek, a progresszió (TSS változás $\leq 0,5$) nélküli betegek százalékos aránya a 24. hónapban a LIFMIOR-metotrexát kombinációs csoportban magasabb volt, mint a LIFMIOR és a metotrexát csoportokban (sorrendben 62%, 50% és 36%; $p < 0,05$). Szignifikáns különbség mutatkozott a LIFMIOR és a metotrexát csoportok között is ($p < 0,05$). Azok között a betegek között, akik végig részt vettek a 24 hónapos vizsgálatban, a progresszió nélküli betegek aránya sorrendben 78%, 70% és 61% volt.

A heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR (két 25 mg-os s.c. injekció) biztonságosságát és hatékonyságát egy 420 aktív RA-ben szenvedő betegen végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban 53 beteg placebót, 214 beteg heti egyszeri alkalommal 50 mg LIFMIOR-t és 153 beteg pedig heti két alkalommal 25 mg LIFMIOR-t kapott. A kétféle LIFMIOR adagolási rend biztonságossági és hatékonysági profilja a RA jeleire és tüneteire kifejtett hatás tekintetében a 8. héten hasonló volt; a 16. héten az adatok nem voltak összehasonlíthatók a kétféle adagolási séma között. Az egyszeri 50 mg/ml-es LIFMIOR injekció és két szimultán adott 25 mg/ml-es injekció bioekvivalensnek tekinthető volt.

Arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát egy, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 205, arthritis psoriaticában szenvedő beteg részvételével. A betegek életkora 18-70 életév között

változott, és betegségük aktív szakaszban volt (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület) a következő formák legalább egyikében: (1) distalis interphalangealis (DIP) érintettség; (2) poliarticularis arthritis (a reumás csomók hiánya és psoriasis fennállása); (3) arthritis mutilans; (4) aszimmetrikus arthritis psoriatica; vagy (5) spondylitis-szerű ankylosis. A betegeknek plakkos psoriasisuk is volt, a vizsgálatban való részvétel feltételeként ≥ 2 cm átmérővel. A betegeket korábban NSAID (86%), DMARD (80%) és kortikoszteroid (24%) gyógyszerekkel kezelték. Az aktuálisan metotrexát terápiában részesülő betegek (≥ 2 hónapja ugyanazon a dózison) folytathatták a metotrexát kezelést ≤ 25 mg/hét állandó dózisban. A LIFMIOR-t a betegek 25 mg-os adagban kapták (a reumatoid arthritises betegek körében végzett dóziskereső vizsgálatok eredményei alapján), vagy placebót kaptak, hetente kétszer, bőr alá, 6 hónapon át. A kettős-vak vizsgálat végén a betegeknek lehetőségük volt egy hosszútávú, nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban való részvételre, melynek teljes időtartama legfeljebb két évig terjedt.

A klinikai válaszok az ACR 20, 50 és 70 terápiás választ elérő betegek százalékában, valamint a Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-ban javulást mutatott betegek százalékában kerültek megadásra. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek terápiás válasza placebo-kontrollos vizsgálatban		
	Betegek (%)	
Arthritis psoriatica terápiás válasz	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
3. hónap	15 ^b	59 ^b
6. hónap	14 ^b	50 ^b
ACR 50		
3. hónap	4	38 ^b
6. hónap	4	37 ^b
ACR 70		
3. hónap	0	11 ^b
6. hónap	1	9 ^c
PsARC		
3. hónap	31	72 ^b
6. hónap	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR heti 2 alkalommal, sc.

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

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

A LIFMIOR kezelést kapó arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében a klinikai válasz már az első vizsgálat idején (4. hét) nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt fennmaradt. A LIFMIOR a betegség aktivitásának minden paraméterében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p < 0,001$), és a terápiás válaszok hasonlóak voltak, akár kapott egyidejűleg metotrexát-terápiát a beteg, akár nem. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek életminőségét minden vizsgálat alkalmával a HAQ mozgáskorlátozottsági indexével mérték. A LIFMIOR-ral kezelt betegek mozgáskorlátozottsági index pontszáma minden vizsgálati időpontban szignifikánsan jobb volt, mint a placebo csoportban mért érték ($p < 0,001$).

Az arthritis psoriatica vizsgálatban a radiológiai változásokat értékelték. A kezek és a csuklók röntgenvizsgálatát a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., 12. és 24. hónapban végezték. A 12. hónap módosított TSS értékeit az alábbi táblázat mutatja. Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progrediál, a LIFMIOR-csoportban magasabb volt azon betegek aránya, akik nem mutattak

progressziót (TSS változás $\leq 0,5$) 12 hónap után, összehasonlítva a placebo-csoporttal (73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik a második évben is folytatták a kezelést, a LIFMIOR radiológiai progresszióra gyakorolt hatása fennmaradt. A perifériális ízületi károsodás lassulását figyelték meg szimmetrikus poliarticularis érintettség esetén.

A vizsgálat megkezdéséhez képest a Total Sharp Score-ban bekövetkezett átlagos (se) évre vetített eltérés

	Placebo	Etanercept
idő	(n = 104)	(n = 101)
12. hónap	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard hiba.

a. $p = 0,0001$.

A LIFMIOR-kezelés javulást eredményezett a fizikai funkciókban a kettős-vak periódusban, és ez a pozitív hatás a legfeljebb 2 évig tartó hosszabb távú kiterjesztés során is fennmaradt.

A vizsgált betegek alacsony száma miatt a LIFMIOR hatékonyságát illetően spondylitis ankylopoetica-szerű psoriaticus arthropathiák és arthritis psoriatica mutiláló formájában nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték.

Nem végeztek vizsgálatokat arthritis psoriaticában szenvedő betegeket heti egyszeri 50 mg-os dózissal történő kezelésével. Ezen betegpopuláció esetében a heti egyszeri adagolás bizonyított hatékonyságát a spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken végzett vizsgálatok adataira alapozták.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát spondylitis ankylopoeticában 3 randomizált, kettős-vak vizsgálat alapján értékelték, melyekben a LIFMIOR 25 mg hetente kétszer történő adagolását a placebóval hasonlították össze. Összesen 401 beteg került bevonásra, akik közül 203 főt kezeltek LIFMIOR-ral. A legnagyobb vizsgálatba (n = 277) olyan 18 és 70 éves kor közötti betegek kerültek bevonásra, akiknek aktív spondylitis ankylopoeticájuk volt, és a vizsgálat analóg skálával (VAS) meghatározott pontszámuk a reggeli ízületi merevség átlagos időtartama és intenzitása szerint ≥ 30 , valamint ≥ 30 VAS pontszám a következő 3 paraméter közül legalább még kettő esetén: a beteg véleménye általános állapotáról; az éjszakai és a teljes hátfájdalom átlagos VAS értéke; és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) 10 kérdésének átlaga. A DMARD-ot, NSAID-t vagy kortikoszteroidot kapó betegek változatlan adagban tovább szedhették gyógyszereiket. A gerinc egészére kiterjedő ankylosis esetén a beteget nem válogatták be a vizsgálatba. A 138 betegnek 6 hónapon keresztül hetente kétszer adtak 25 mg LIFMIOR-t (a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett dóziskereső vizsgálatok alapján) vagy placebót bőr alá.

A hatékonyság elsődleges fokmérője (ASAS 20) a 4 Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) paraméter a betegnek az állapotáról alkotott általános véleménye, hátfájás, BASFI és gyulladás) közül legalább háromban bekövetkezett $\geq 20\%$ -os javulás volt, miközben a fennmaradó paraméter nem romlott. Az ASAS 50 és 70 fokmérők az ugyanezen kritériumokban bekövetkezett 50%-os, illetve 70%-os javulást mutatják.

A placebóhoz képest a LIFMIOR terápia esetén már a kezelés megkezdése után két héttel szignifikánsan javult az ASAS 20, az ASAS 50 és az ASAS 70.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek terápiás válaszarányai egy placebo-kontrollos vizsgálatban		
	Betegek (%)	
Spondylitis ankylopoetica terápiás válasz	Placebo n = 139	LIFMIOR n = 138
ASAS 20		
2 hét	22	46 ^a
3 hónap	27	60 ^a
6 hónap	23	58 ^a
ASAS 50		
2 hét	7	24 ^a
3 hónap	13	45 ^a
6 hónap	10	42 ^a
ASAS 70		
2 hét	2	12 ^b
3 hónap	7	29 ^b
6 hónap	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. placebo		

A LIFMIOR-t kapó, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek között a kezelésre adott klinikai válasz már az első kontroll (2 hét) időpontjában nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt mindvégig fennmaradt. Függetlenül attól, hogy a vizsgálat megkezdésekor a beteg kapott-e egyidejűleg egyéb kezelést vagy sem, a terápiás válasza a betegeknek hasonló volt.

Hasonló eredmények születtek a 2, kisebb betegszámú spondylitis ankylopoetica vizsgálatban is.

Egy negyedik, 356 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban az 50 mg LIFMIOR (két 25 mg-os sc. injekció) hetente egyszer történő adagolásának biztonságosságát és hatékonyságát értékelték, összehasonlítva a 25 mg-os LIFMIOR hetente kétszer történő adagolásával. A heti egyszer adott 50 mg, valamint a heti kétszer adott 25 mg biztonságossági és hatékonysági profilja hasonló volt.

Non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatékonyságát a non-radiológiai axiális spondyloarthritisben (non-radiographic axial spondyloarthritis – nr-AxSpa) szenvedő betegek körében értékelték egy randomizált, 12 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A vizsgálatot 215 felnőtt betegen (18-49 évesek) végezték (módosított, kezelési szándék szerinti populáció), akik aktív nr-AxSpa-ban szenvedtek (definíció: azok a betegek, akik teljesítik az ASAS axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételeit, de nem felelnek meg az ASAS módosított New York-i feltételeinek). Továbbá követelmény volt, hogy a betegek nem megfelelő választ mutattak legalább két NSAID gyógyszerre, vagy nem tolerálták azokat. A kettős-vak szakaszban a betegek hetente 50 mg LIFMIOR-t vagy placebót kaptak 12 héten keresztül. Az elsődleges hatásossági végpont (ASAS 40) az ASAS négy paramétere közül legalább háromban mutatott 40%-os javulás és a negyedikben a rosszabbodás hiánya volt. A kettős-vak szakasz után nyílt rendezésű szakasz következett, amelyben minden beteg kapott hetente 50 mg LIFMIOR-t további legfeljebb 92 hétig. A sacroiliacalis ízületéről és a gerincről készített MR-felvételeken értékelték a gyulladást a vizsgálat kezdetekor és a 12., valamint a 104. héten.

A placebóval összehasonlítva a LIFMIOR-kezelés statisztikailag szignifikáns javulással járt az ASAS 40, az ASAS 20 és az ASAS 5/6 pontszámokban. Szignifikáns javulást tapasztaltak az ASAS részleges remisszió és a BASDAI 50 szempontjából is. A 12. hétre elért eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Hatékonysági válasz a placebo-kontrollos nr-AxSpa vizsgálatban: a végpontokat elérő betegek százalékos aránya

Klinikai válasz a kettős-vak vizsgálat 12. hetében	Placebo n = 106 – 109*	LIFMIOR n = 103 – 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS részleges remisszió	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Egyes betegek nem szolgáltattak teljes körű adatokat mindegyik végpont szempontjából.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$, c: $p < 0,05$, a LIFMIOR és a placebo között

A 12. hétre a LIFMIOR-ral kezelt betegek körében szignifikánsan javult a sacroiliacalis ízületre (SIJ) vonatkozó, MR-vizsgálattal mért SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám. A kiinduláshoz képest számított korrigált átlagos változás 3,8 volt a LIFMIOR-ral kezelt betegek körében ($n = 95$), míg 0,8 ($n = 105$) a placebóval kezelt betegek csoportjában ($p < 0,001$). A 104. hétre az összes LIFMIOR-ral kezelt betegnél az MR-vizsgálattal mért sacroiliacalis SPARCC pontszám átlagos változása 4,64 volt ($n = 153$), míg a gerinc SPARCC pontszám átlagos változása 1,40 volt ($n = 154$) a kiindulási értékhez képest.

A LIFMIOR-ral kezelt betegek a kiinduláshoz képest a 12. hétre statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak, mint a placebóval kezelt betegek a legtöbb, az egészséggel kapcsolatos életminőséget és a fizikai funkciókat felmérő pontszám, így a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), az Euro Életminőség Kérdőív 5D Általános Egészség Pontszám (EuroQol 5D Overall Health State Score) és az SF-36 fizikai részpontszáma esetében.

A LIFMIOR-ral kezelt, nr-AxSpa-ban szenvedő betegek körében az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhető volt a klinikai válasz, és fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikális funkciók javulása is fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. A 2 éves adatok nem tártak fel semmilyen új, biztonságossági eredményt. A 104. hétre 8 betegnél volt progresszió észlelhető, az axialis spondylarthropathia előfordított New York Radiological Grade kritériumok alapján kétoldali Grade 2 pontszámot alapítottak meg.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek

A LIFMIOR a 4.1 pontban meghatározott betegek számára ajánlott. A „betegek, akik nem reagáltak” azokat jelenti az adott betegcsoportban, akik nem adtak kielégítő terápiás választ (PASI < 50 vagy PGA nem elég jó), vagy a kezelés alatt romlott az állapotuk, és akiket a három fő, szisztémás kezelés megfelelő dóziséval elégséges ideig kezeltek ahhoz, hogy megítélhessék a választ.

A LIFMIOR hatékonyságát más szisztémás terápiákhoz képest, közepes vagy súlyos psoriasisban (akik reagáltak más szisztémás terápiára) még nem értékelték olyan vizsgálatokban, melyek közvetlenül hasonlítanak a LIFMIOR-t egyéb szisztémás kezelésekhez. Amit vizsgáltak, a LIFMIOR biztonságossága és hatékonysága, négy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. Az első teljes hatékonysági végpont mind a négy vizsgálatban, mindegyik kezelési csoportban azon betegek aránya volt, akik 75-ös PASI értéket értek el (azaz, a kiindulási értékhez képest a Psoriasis Area and Severity Index pontokban legalább 75%-os javulást mutattak) a 12. héten.

Az első, egy II. fázisú vizsgálat volt aktív, de klinikailag stabil plakkos psoriasisos betegeken, akik testfelületének legalább 10%-a érintett volt, és elmúltak 18 évesek. Száztizenkét (112) beteget randomizáltak a 24 héten keresztül kétszer 25 mg LIFMIOR-t ($n = 57$) illetve kétszer placebót ($n = 55$) kapó csoportokba.

A második vizsgálatban 652 krónikus plakkos psoriasisos beteget értékelték, az első vizsgálatnál megegyező beválasztási kritériumokkal, de kiegészítve a kiinduláskor legalább 10-es PASI (psoriasis area and severity index) értékkel. A LIFMIOR-t hetente egyszer 25 mg-os, hetente kétszer 25 mg-os,

ill. hetente kétszer 50 mg-os dózisokban alkalmazták 6 egymást követő hónapon át. A kettős-vak kezelési időszak első 12 hetében a betegek vagy placebo-kezelésben részesültek, vagy a fenti három LIFMIOR-dózis valamelyikét kapták. Tizenkét hetes kezelést követően a placebo-csoport tagjai vak elrendezésben LIFMIOR-kezelést kaptak (hetente kétszer 25 mg-ot). Az aktív kezelésben részesülő betegek 24 héten át kapták azt a dózist, amelyre a randomizálás alkalmával sorolták be őket.

A harmadik vizsgálatban 583 beteg vett részt, akik a második vizsgálatnál azonos beválogatási kritériumoknak feleltek meg. Ebben a vizsgálatban a betegek 12 héten át hetente kétszer 25 mg vagy 50 mg LIFMIOR-t, ill. placebo-kezelést kaptak, majd minden beteg nyílt elrendezésben hetente kétszer 25 mg LIFMIOR-kezelésben részesült további 24 hétig.

A negyedik vizsgálat 142 beteget értékelt, és hasonló beválogatási kritériumai voltak, mint a második és harmadik vizsgálatnak. Ebben a vizsgálatban a betegek hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t vagy placebót kaptak 12 héten keresztül, majd ezt követően minden beteg hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott további 12 héten át, nyílt elrendezésben.

Az első vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 12. héten (30%) a kontroll-csoportéhoz (2%) viszonyítva ($p < 0,0001$). A 24. héten a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a betegek 56%-a érte el a PASI 75 értéket összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 5%-os arányával. A második, harmadik és negyedik vizsgálat fő eredményeit az alábbi táblázat mutatja.

Psoriasisos betegek terápiás válasza a 2., a 3. és a 4. vizsgálatban

Terápiás válasz (%)	2. vizsgálat				3. vizsgálat				4. vizsgálat						
	Placebo n = 166 12. hét	LIFMIOR				Placebo n = 193 12. hét	LIFMIOR				Placebo n = 46 12. hét	LIFMIOR			
		25 mg		50 mg			25 mg		50 mg			50 mg		50 mg	
		hetente		hetente			hetente		hetente			hetente		hetente	
		kétszer		kétszer			kétszer		kétszer			egyszer		egyszer	
	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	
	162	162	164	164	162	196	196	196	196	46	96	96	90	90	
	12. hét	24. hét ^a	12. hét	24. hét ^a	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	24. hét ^a	24. hét ^a	24. hét ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77*	9	64*	77*	77*	9	69*	83	83	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	49*	2	38*	71	71	71	
DSGA ^b , tisztá vagy csaknem tisztá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	57*	4	39*	64	64	64	

* $p \leq 0,0001$ a placebóval összehasonlításban

a A 2. és 4. vizsgálatban nem végeztek statisztikai összehasonlítást a placebóval, mert az eredeti placebo-csoportban hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott a 13. héttől a 24. hétig

b. Dermatologist Static Global Assessment (Bőrgyógyász Statikus Általános Értékelés). A "tisztá vagy csaknem tisztá" definíciója 0 vagy 1 a 0-tól 5-ig terjedő skálán.

A LIFMIOR-kezelésben részesült plakkos psoriasisos betegek körében a placebo-kezeléshez képest szignifikáns terápiás válaszok az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhetők voltak, és fennmaradtak a kezelés 24 hete alatt.

A második vizsgálatban gyógyszerterápiás szünet is volt, amelynek során a 24. héten a legalább 50%-os PASI javulást mutató betegek kezelését leállították. A leállított kezelésű betegek körében figyelték a recidiva előfordulását ($PASI \geq 150\%$ a kiindulási értékhez képest) és a relapsus bekövetkeztének időpontját (definíció: a kiindulási értékről a 24. héten megfigyelt értékben elért javulás legalább felének elvesztése). A gyógyszeres kezelés szüneteltetése idején a psoriasis tünetei fokozatosan kiújultak és a relapsusig eltelt időtartam középértéke 3 hónap volt. Nem figyelték meg a

betegség rebound fellángolását, és nem jelentettek psoriasissal összefüggő súlyos mellékhatást sem. Voltak megfigyelések, melyek alátámasztották a LIFMIOR-ral való ismételt kezelés jótékony hatását azokban a betegekben, akik már elsőre is jól reagáltak a kezelésre.

A harmadik vizsgálatban a heti kétszer 50 mg-os csoportba randomizált betegek többsége (77%) 36 héten keresztül megtartotta a PASI 75 szerint elért javulást, bár 12 hét után a LIFMIOR dózisát heti kétszer 25 mg-ra csökkentették. Azok a betegek, akik heti kétszer 25 mg LIFMIOR-t kaptak a vizsgálat során végig, a PASI 75 válaszbán folyamatos javulást mutattak a 12. és 36. hét között.

A negyedik vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya magasabb volt a 12. héten (38%) a placebo-csoporthoz viszonyítva (2%) ($p < 0,0001$). Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat teljes ideje alatt heti egyszer 50 mg LIFMIOR-t kaptak, a válaszadás hatékonysága további 71%-os javulást mutatott, elérve ezzel PASI 75-t a 24. héten.

Hosszútávú (34 hónapig terjedő időtartamú) nyílt elrendezésű vizsgálatokban, ahol a LIFMIOR-t megszakítás nélkül adták, a klinikai válaszok megmaradtak, és a biztonságosság összehasonlítható volt a rövidebb távú vizsgálatokéval.

Egy klinikai vizsgálatok adatai alapján készült analízis nem tárt fel egyetlen olyan kezelési megkezdéskor meglévő jellemző tulajdonságot sem, amely segíthetné a klinikusokat a legmegfelelőbb adagolási lehetőség (megszakított vagy folyamatos) kiválasztásában. Ennek következtében a megszakított vagy folyamatos terápia közötti választásnak az orvos döntésén, valamint a beteg egyéni igényein kell alapulnia.

LIFMIOR elleni antitestek

Néhány etanercepttel kezelt beteg szérumában etanercept elleni antitesteket találtak. Egyik antitest sem volt neutralizáló, és általában átmeneti jellegűek voltak. Úgy tűnik, nincs összefüggés az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

A klinikai vizsgálatok során az etanercept elfogadott dózisával legfeljebb 12 hónapig kezelt betegeknél az etanercept elleni antitestek kumulatív aránya a rheumatoid arthritises betegeknél kb. 6%, arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél 7,5%, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél 2%, psoriasisos betegeknél 4,4%, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegeknél 9,7% és juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél 4,8% volt.

Ahogy az várható volt, az idővel az azon betegek aránya, akik etanercept elleni antitesteket termeltek a hosszútávú vizsgálatok során (3,5 évig terjedő időtartam). Az átmeneti jellegből fakadóan azonban az egyes vizsgálati időpontokban mért antitest-arány a rheumatoid arthritisben és psoriasisban szenvedő betegeknél általában kevesebb volt, mint 7%.

Egy hosszútávú psoriasis vizsgálat során, melyben a betegek hetente kétszer 50 mg-ot kaptak 96 héten át, az antitestképződés előfordulási gyakorisága minden vizsgálati időpontban legfeljebb kb. 9%-ig terjedt.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR terápia hatásosságát és biztonságosságát két szakaszból álló vizsgálatban értékelték 69, poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek esetén, akiknél a juvenilis idiopathiás arthritis legkülönbözőbb megjelenési formában (polyarthritis, oligoarthritis, szisztémás megjelenés) jelentkezett. Olyan 4-17 éves, mérsékelt vagy nagy aktivitású poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek kerültek beválasztásra, akik a korábbi metotrexát terápiára nem javultak, vagy azt nem tolerálták. A betegek napi nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy prednizolon ($< 0,2$ mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap) dózisát nem változtatták. Az első szakasz során minden beteg 0,4 mg/kg (maximum 25 mg/dózis) LIFMIOR injekciót kapott heti két alkalommal, bőr alá. A vizsgálatok második részében, a 90. napon klinikai választ mutató betegeket random módon LIFMIOR és placebo csoportra osztották további

négy hónapra, és vizsgálták a betegség fellángolását. A javulás mérésére az ACR Pedi 30 kritériumot alkalmazták. A javulás meghatározása, hogy az alábbi 6 JRA paraméterből legalább 3 $\geq$ 30%-os javulását mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél több nem romlott $\geq$ 30%-ot meghaladó mértékben. A vizsgált változók: a gyulladt ízületek száma, a mozgáskorlátozottság mértéke, az orvos, illetve a beteg/szülő véleménye a beteg általános állapotáról, funkcionális értékelés, a vérsejtsüllyedés mértéke. A betegség fellángolásának meghatározása, hogy a 6 JRA változóból 3 $\geq$ 30%-os romlást mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél nem több mutatott $\geq$ 30%-os javulást, és a betegnek legalább két gyulladt ízülete is volt.

A vizsgálat első szakaszában a 69 betegből 51 (74%) esetében mutatkozott klinikai válasz a kezelésre, ők alkották a vizsgálat második szakaszának beteganyagát. A második szakaszban a 25 LIFMIOR-ra kezelt betegből 6 (24%), a 26 főből álló placebo csoportból pedig 20 esetben (77%) észlelték a betegség fellángolását ($p = 0,007$). A vizsgálat 2. szakaszának kezdetétől a LIFMIOR csoportban a betegség fellángolásáig eltelt medián idő $\geq$ 116 nap, míg a placebo csoportban 28 nap volt. Azon betegek, akik a 90. napon klinikai választ mutattak és a vizsgálat második szakaszába léptek, egy része a LIFMIOR csoportban további javulást mutatott a harmadik és a hetedik hónap között, míg a placebo csoportban ezt a javulást nem tapasztalták.

Egy, nyílt, biztonságossági kiterjesztéses vizsgálatban a fenti vizsgálatban részt vevő gyermekgyógyászati betegek közül 58 (a bevonás időpontjában a legalacsonyabb életkor 4 év) továbbra is kapott LIFMIOR-t, maximum 10 évig. A hosszútávú expozíció nem növelte a súlyos nemkívánatos események és súlyos infekciók arányát.

A LIFMIOR monoterápia ($n = 103$), a LIFMIOR-metotrexát kombináció ($n = 294$) vagy a metotrexát monoterápia ($n = 197$) hosszútávú biztonságosságát legfeljebb 3 évig tanulmányozták egy 594, 2-18 éves juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek adatait tartalmazó regiszter alapján. A gyermekek közül 39 2-3 éves korú volt. Összességében gyakrabban jelentettek infekciókat etanercepttel kezelt betegeknél, mint a metotrexát monoterápiával kezeltéknél (3,8% vs. 2%), és az etanercept alkalmazásával társuló infekciók súlyosabb természetűek voltak.

Egy másik nyílt, egykaros vizsgálatban 60, kiterjedt oligoarthritisben szenvedő beteg (15 beteg 2-4 éves volt, 23 beteg 5-11 éves volt és 22 beteg 12-17 éves volt), 38 enthesitis asszociált arthritisben szenvedő beteg (12-17 évesek) és 29 arthritis psoriaticában szenvedő beteg (12-17 évesek) kapott 0,8 mg/testtömegkg LIFMIOR-t (dózisokként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer, 12 héten keresztül. A JIA minden altípusában a betegek többsége elérte az ACR Pedi 30 kritériumokat, és klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok (a nyomásérzékeny ízületek száma és az orvos általános értékelése) tekintetében. A biztonságossági profil megegyezett azzal, mint amit más JIA vizsgálatokban figyeltek meg.

Nem történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy milyen hatásai lennének a folytatólagos LIFMIOR kezelésnek azoknál a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél, akik a LIFMIOR terápia első 3 hónapjában nem reagáltak a kezelésre. Nem végeztek továbbá vizsgálatokat annak tanulmányozására sem, hogy hogyan reagálnának a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek a hosszútávú LIFMIOR-kezelés abbahagyására vagy a javasolt dózis csökkentésére.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrolllos vizsgálatban 211, 4 és 17 év közötti korú, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban (a következők szerint meghatározva: sPGA $\geq$ 3, BSA $\geq$ 10%, PASI $\geq$ 12) szenvedő gyermek betegen vizsgálták. A beválasztott betegek korábban fényterápiát vagy szisztémás kezelést kaptak, vagy lokális kezelésre nem megfelelően reagáltak.

A betegek 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t vagy placebót kaptak hetente egyszer 12 héten keresztül. A 12. héten több LIFMIOR-re randomizált betegnél volt megfigyelhető pozitív hatékonysági válasz (pl. PASI 75), mint placebóra randomizálnál.

Gyermekkori plakkos psoriasis eredmények a 12. héten

	LIFMIOR 0,8 mg/testtömegkg hetente egyszer (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nincs bőrtünet” vagy „minimális”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Rövidítések: sPGA-státikus Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ placebóval összehasonlítva

A 12 hetes kettős-vak kezelési periódus után minden beteg 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t kapott további 24 héten át. A nyílt elrendezésű periódusban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak ahhoz, mint amit a kettős-vak periódus során figyeltek meg.

A randomizált megvonásos periódusban a placebóra újrandomizált betegek között jelentősen több beteg esetében tapasztaltak visszaesést (a PASI 75 válasz elvesztése) összehasonlítva azokkal, akiket LIFMIOR-re randomizáltak újra. A kezelés folytatása esetén a hatás a 48. hétig fennmaradt.

A heti egyszer 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 50 mg) dózisban alkalmazott LIFMIOR hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a fent részletezett 48 hetes vizsgálaton kívül egy 181, plakkos psoriasisos gyermekgyógyászati beteggel, legfeljebb két éven át folytatott nyílt elrendezésű vizsgálat kiterjesztésében értékelték. A LIFMIOR-re vonatkozó hosszútávú tapasztalatok általában hasonlóak voltak, mint az eredeti, 48 hetes vizsgálatban, és nem tártak fel semmilyen új biztonságossági adatot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az etanercept szérumszintet enzimhez kötött immunsorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) módszerrel határozták meg, mely az eredeti molekulák mellett a bomlástermékeket is kimutatja.

Felszívódás

Az etanercept a bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Legnagyobb koncentrációját a vérben az egyszeri beadást követő 48 óra múlva éri el. A gyógyszer abszolút biohasznosulása 76%-os. Heti kétszeri dózis adásával a steady-state szérumszint várhatóan kb. kétszerese annak, mint ami 1 dózissal érhető el. 25 mg LIFMIOR bőr alá adott injekció egyszeri beadását követően az átlagos maximális szérumszint egészséges önkéntesek esetében $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a görbe alatti terület $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

A kezelt RA-s betegekben a dinamikus egyensúlyi állapotban mért átlagos szérumszint koncentráció profilok a heti egyszeri adott 50 mg LIFMIOR esetében ($n = 21$) $2,4 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,2 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket, a heti kétszeri adott 25 mg LIFMIOR esetében ($n = 16$) $2,6 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,4 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket mutattak. Egy egészséges önkéntesekkel végzett nyílt, egy dózisú, két kezelési sémájú, keresztezett elrendezésű vizsgálatban az egyszeri 50 mg/ml etanercept injekció és a két, egyidejűleg adott 25 mg/ml etanercept injekció bioekvivalensnek bizonyult.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai analízissel végzett vizsgálat szerint az etanercept steady state AUC-érték a heti egyszeri adott 50 mg LIFMIOR ($n = 154$) esetén $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, és a heti kétszeri adott 25 mg esetén ($n = 148$) $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

Eloszlás

Az etanercept koncentráció/idő görbe leírásához biexponenciális görbe szükséges. A centrális megoszlási térfogat $7,6 \text{ l}$, míg a steady state állapotban mért megoszlási térfogat $10,4 \text{ l}$.

Elimináció

Az etanercept lassan ürül ki a szervezetből. Felezési ideje hosszú, hozzávetőlegesen 70 óra. A clearance értéke körülbelül 0,066 l/h rheumatoid arthritises betegek esetében, ami valamivel alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesekben mért 0,11 l/h. Ezen kívül a LIFMIOR farmakokinetikája a rheumatoid arthritises, spondylitis ankylopoeticában, valamint plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében hasonló volt.

Nem találtak farmakokinetikai különbséget a férfiak és a nők között.

Linearitás

Dózisarányosságot formálisan nem vizsgáltak, de a clearance a dózistartomány egészében látszólag nem telítődik.

Speciális populációk

Vesekárosodás

Bár jelzett etanercept betegeknek és önkénteseknek történő beadását követően a radioaktivitás a vizelettel eliminálódik, akut veseelégtelenség esetén nem figyeltek meg magasabb etanercept koncentrációkat. Vesekárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Májkárosodás

Akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg magasabb etanercept-koncentrációt. Májkárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Idősek

Időskor hatását az etanercept szérumszintek populációs farmakokinetikai analízisével vizsgálták. A 65 és 87 év közöttiek clearance és megoszlási térfogat értékelése hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbak körében mért értékekhez.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekek

69 poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 4-17 év közötti gyermeket vizsgáltak heti kétszer alkalmazott 0,4 mg LIFMIOR/testtömeg-kilogramm dózis mellett 3 hónapon keresztül. A szérumszintek körülbelül mindenben nagyon hasonlóak voltak a rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttekéhez. A legfiatalabb (4 éves) gyermeknél csökkent clearance-t (a testtömegre normalizálva emelkedett clearance-t) észleltek az idősebb gyermekek (12 éves), illetve a felnőttek clearance-ével összehasonlítva. A dózisszimuláció azt sugallja, hogy míg az idősebb gyermekek (10-17 év) szérumszintjei a felnőttekéhez közelállók lesznek, addig a fiatalabb gyermekeké jelentősen alacsonyabb lesz.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek

Gyermekek plakkos psoriasisban szenvedő betegek (4-17 éves korúak) 48 hétig hetente egyszer 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb heti 50 mg-os dózis) etanerceptet kaptak. Az átlagos steady state szérumszintek koncentrációk 1,6 és 2,1 mcg/ml között voltak a 12., 24. és 48. héten. Ezek a gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél mért átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint amiket a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél figyeltek meg (hetente kétszer 0,4 mg/testtömegkg, legfeljebb heti 50 mg-os dózisú etanercept kezelésben részesültek). Ezek az átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint a plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtt betegeknél, akik hetente kétszer 25 mg etanercept kezelésben részesültek.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A LIFMIOR toxikológiai vizsgálatai során nem találtak nyilvánvaló dózislimitáló vagy célszervi toxikus reakciót. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatok szerint a LIFMIOR nem genotoxikus. A LIFMIOR karcinogenitására, fertilitásra, postnatalis toxicitására vonatkozó standard vizsgálatok a neutralizáló antitestek rágszálókban való termelődése miatt nem történtek.

Egereknek és patkányoknak bőr alá adott egyszeri 2000 mg/kg, illetve intravénásan adott egyszeri 1000 mg/kg dózis nem bizonyult letálisnak, és nem járt jelentős toxikus tünetekkel. A cynomolgus majmoknak 4 vagy 26 egymást követő héten át folyamatosan heti két alkalommal bőr alá adott 15 mg/kg dózissal – ami az AUC-alapú szérumkoncentráció tekintetében 27-szerese volt annak, ami emberben az ajánlott 25 mg-os dózis után mérhető – LIFMIOR-kezelés során nem mutatkozott dóziskorlátozó vagy célszervi toxicitás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátium-klorid
L-arginin hidroklorid
Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
Dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A LIFMIOR legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött injekciós toll (MYCIC), mely egy LIFMIOR előretöltött injekciós fecskendőt tartalmaz. Az injekciós tollban lévő előretöltött fecskendő átlátszó üvegből készült (I. típusú üveg), 27 G-s rozsdamentes acél tűvel, tűvédő gumisapkával és műanyag dugattyúval. Az injekciós toll tűjén lévő védősziget száraz, természetes gumit (a latex egy derivátuma) tartalmaz. Lásd 4.4 pont.

A doboz 2, 4 vagy 12 db előretöltött injekciós toll LIFMIOR-t és 2, 4 vagy 12 db alkoholos törlőkendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

Beadás előtt meg kell várni, míg a LIFMIOR egyszerhasználatos, előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletre melegszik (körülbelül 15-30 perc). A tűvédőt nem szabad eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött injekciós toll el nem éri a szobahőmérsékletet. Az ellenőrző ablakon keresztül szemügyre véve az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy

halványsárga/halványbarna színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjérészecskéket.

A LIFMIOR injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „A MYCLIC előretöltött injekciós toll használata a LIFMIOR injekció beadására”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. február 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekgyógyászati alkalmazásra

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg etanercept injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 10 mg/ml etanerceptet tartalmaz.

Az etanercept egy humán tumor nekrosis faktor receptor (p 75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával. Az etanercept, a humán tumor nekrosis faktor-2 receptor (TNFR2/p75) extracelluláris ligandkötő doménjéből és a humán IgG1 Fc doménjéből kialakított kiméra dimerizált termék. Az Fc komponens tartalmazza az emberi IgG1 kapocsrégióját, a CH₂ és CH₃ régiókat, de nem tartalmazza a CH₁ régiót. Az etanercept 934 aminosavból álló 150 kilodalton molekulatömegű fehérje. Az etanercept specifikus aktivitása $1,7 \times 10^6$ egység/mg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

A por fehér színű. Az oldószer tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarthrit (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére gyermekek és serdülők esetében 2 éves kortól, akiknél a metotrexát kezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a metotrexát-kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik intoleránsnak bizonyultak a metotrexátra.

Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a szokásos kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik arra intoleránsnak bizonyultak.

A LIFMIOR hatását 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták.

Gyermekekori plakkos psoriasis

Krónikus, súlyos plakkos psoriasis kezelésére gyermekeknek és serdülőknél 6 éves kortól azon esetben, ha más szisztémás terápia vagy fényterápia nem volt megfelelő, vagy a beteg nem tolerálta.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan szakorvos javasolhatja a LIFMIOR-t, illetve gondolhatja a LIFMIOR terápiában részesülő beteget, aki a reumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, illetve a gyermekkori plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A LIFMIOR-ral kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk.

Adagolás

Speciális populációk

Máj- és vesekárosodás

Nem szükséges a dózis változtatása.

Gyermekek és serdülők

A 10 mg-os kiszerezést azoknál a gyermekkorú betegeknél kell alkalmazni, akiknek 10 mg-os vagy annál kisebb dózist rendelt az orvos. Minden egyes LIFMIOR 10 mg-os injekciós üveg kizárólag egyetlen gyermeknél történő egyszeri alkalmazásra való, és az injekciós üvegben található maradékot meg kell semmisíteni.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Az ajánlott adag 0,4 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 25 mg LIFMIOR) heti kétszeri alkalmazása bőr alá adott injekció formájában úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/ testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 4 hónap után nem mutatnak választ.

Két-három éves korú gyermekek körében formális klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor betegregiszterből származó, korlátozott számú biztonságossági adat arra utal, hogy a biztonságossági profil 2-3 éves korú gyermekeknél hasonló, mint az azt felnőtteknél és 4 éves vagy annál idősebb gyermekeknél tapasztaltak heti 0,8 mg/ttkg subcutan beadott dózis mellett (lásd 5.1 pont).

Általánosságban véve a LIFMIOR-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében juvenilis idiopathiás arthritis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori plakkos psoriasis 6 éves korban és a fölött)

Az ajánlott adag 0,8 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) heti egyszeri alkalmazása legfeljebb 24 héten keresztül. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást.

Ha a LIFMIOR-ral történő újbóli kezelés javallott, akkor a fenti kezelési időtartamra vonatkozó útmutatást kell követni. A dózisnak 0,8 mg/testtömegkg-nak (dózisonként legfeljebb 50 mg) kell lennie, hetente egyszer.

Általánosságban véve a LIFMIOR-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében plakkos psoriasis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A LIFMIOR-t subcutan injekció formájában kell beadni. A LIFMIOR oldatos injekcióhoz való port alkalmazás előtt 1 ml oldószerben kell feloldani (lásd 6.6 pont).

A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására”.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szepszis vagy szepszis kockázata.

Nem kezdhető LIFMIOR-kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn – ideértve a krónikus, illetve helyi infekciókat is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a beadott gyógyszerek kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát egyértelműen rögzíteni kell a beteg dokumentációjában (vagy fel kell jegyezni abban).

Infekciók

A betegeknél a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után vizsgálni kell az infekciók meglétét, figyelembe véve, hogy az etanercept átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 70 óra (7 órától 300 óráig terjedően).

Súlyos fertőzéseket, szepszist, tuberkulózist és opportunistá infekciókat, köztük invazív gombafertőzéseket, listeriosist és legionellosist jelentettek a LIFMIOR alkalmazása kapcsán (lásd a4.8 pont). Ezeket a fertőzéseket baktériumok, mycobacteriumok, gombák, vírusok és paraziták (köztük protozoonok) okozták. Néhány esetben, különösen a gombafertőzéseket és más opportunistá infekciókat nem ismerték fel, ami a megfelelő kezelés késői megkezdéséhez, és olykor halálhoz vezetett. A betegeknél infekciók keresésekor figyelembe kell venni a releváns opportunistá infekció (pl. az endémiás mycosisok expozíciójának) kockázatát.

Azok a betegek, akiknél a LIFMIOR-kezelés mellett friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést igényelnek. Súlyos fertőzések esetében a LIFMIOR terápiát haladéktalanul meg kell szakítani. A LIFMIOR hatásosságát és biztonságosságát krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az orvosnak a LIFMIOR terápiát alapszámú mérlegelnie kell olyan betegek esetében, akiknél rekurrens vagy krónikus fertőzések figyelhetők meg, vagy olyan alapbetegség esetén, mely hajlamossá teheti a beteget további fertőzésekre, ilyen például az előrehaladott vagy rosszul beállított diabetes mellitus.

Tuberkulózis

LIFMIOR-ral kezelt betegeknél aktív tuberkulózis eseteket jelentettek, beleértve a miliáris tuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberkulózis meglétét. A kivizsgálásnak ki kell terjednie arra, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberkulózis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberkulózissal a beteg, valamint a korábbi és / vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiára. Minden betegnek megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen, elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt ezen vizsgálati eredmények feltüntetése a beteginformációs adatlapon. A felírást végző orvosokat figyelmeztetni kell az ál-negatív tuberkulin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatára, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos személyeknél.

Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető LIFMIOR-kezelés. Inaktív („látens”) tuberkulózis diagnózis esetén a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózist kezelését el kezdeni a megfelelő tuberkulózis-ellenes terápiával, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ebben az esetben a LIFMIOR-terápia előny-kockázat arányát igen körültekintően mérlegelni kell.

Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a LIFMIOR-kezelés során vagy a kezelés után tuberkulózisra utaló jelek / tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás / súlyvesztés, hőemelkedés) jelentkeznek, kérjen orvosi segítséget.

Hepatitis B reaktiválódása

A korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződött, és egyidejűleg TNF-antagonistákat, köztük LIFMIOR-t kapó betegeknél a hepatitis B reaktiválódását jelentették. Ezek között voltak olyan jelentések is, ahol anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeknél reaktiválódott a hepatitis B. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a HBV-fertőzést. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés vizsgálati eredménye pozitív, hepatitis B kezelésében jártas orvossal történő konzultáció javasolt. Óvatosság szükséges olyan betegek LIFMIOR-ral történő kezelése során, akik korábban HBV-vel fertőződtek. Ezeknél a betegeknél a terápia alatt végig, majd több hétig a terápia befejezése után is figyelemmel kell kísérni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek kialakulását. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a HBV-vel fertőződött betegek antivirális kezelésével párhuzamosan folytatott TNF-antagonista terápiáról. Azoknál a betegeknél, akiknél kialakul a HBV-fertőzés, a LIFMIOR-t le kell állítani, és hatékony antivirális terápiát és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Hepatitis C súlyosbodása

LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében a hepatitis C súlyosbodásáról számoltak be. A LIFMIOR-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében hepatitis C szerepel.

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és az anakinrával történő egyidejű kezelés fokozza a súlyos fertőzések és a neutropenia kockázatát a LIFMIOR monoterápiához képest. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így a LIFMIOR és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Allergiás reakciók

A LIFMIOR adásával kapcsolatosan jelentenek allergiás reakciókat. Az allergiás reakciók között szerepel angioödéma és csalánkiütés, valamint előfordultak súlyos reakciók. Amennyiben súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakciót észlelnek, a LIFMIOR használatát azonnal fel kell függeszteni, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunszuppresszió

TNF-antagonista terápia során, így LIFMIOR-kezelésnél lehetséges, hogy a TNF gyulladást közvetítő, illetve a celluláris immunválaszt moduláló szerepe miatt a kezelés hatással van a szervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére. Rheumatoid arthritisben szenvedő LIFMIOR-ral kezelt 49 felnőtt beteg esetében végzett vizsgálat során nem találtak bizonyítékot a késői típusú hypersensitivitásra, valamint az immunglobulinok szintjének csökkenésére, továbbá az effektor sejtpopuláció számának változására.

Két, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő beteg esetében varicella infekció és asepticus meningitis jelei és tünetei jelentkeztek, amelyek szövődménymentesen meggyógyultak. Varicella fertőzésnek különösen kitett betegek esetében a LIFMIOR-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, és mérlegelni kell a profilaktikus varicella zoster immunglobulin kezelést.

A LIFMIOR biztonságosságát és hatásosságát immunszuprimált állapotban lévő betegek esetében nem vizsgálták.

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

Szolid és haematopoieticus malignitások (kivéve a bőrrákot)

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és a tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.8 pont).

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő, és a placebóval kezelt betegek utánkövetése is rövidebb ideig tartott, mint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeké. TNF-gátlókkal kezelt betegeknél leukaemia kialakulásának eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követő időszakban. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és leukaemia kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegsége van.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más haematopoieticus vagy szolid malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a TNF-gátlókkal végzett terápia elkezdésének megfontolásakor, ha a beteg kórtörténetében malignus betegség szerepel, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor.

A forgalomba hozatalt követő időszakban TNF-gátlókkal, köztük LIFMIOR-ral kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) – olykor halálos kimenetelű – malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek körülbelül felében lymphoma lépett fel. A többi esetben különböző malignitások alakultak ki, beleértve olyan ritka malignus betegségeket is, amik tipikusan az immunszuppresszióval állnak összefüggésben. TNF-gátlókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki malignitások kialakulásának kockázata.

Bőrrák

Melanoticus és a melanoticus bőrrákot (non-melanoma skin cancer – NMSC) jelentettek TNF-antagonistával, köztük LIFMIOR-ral kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően LIFMIOR-ral kezelt betegeknél rendkívül ritka esetekben Merkel-sejtes carcinomát jelentettek. Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnek, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél.

A LIFMIOR-ral végzett klinikai vizsgálatok eredményeit együttesen vizsgálva több esetben fordult elő amelanoticus bőrrák a LIFMIOR-t kapó betegeknél, mint a kontroll-csoportban, különösen a psoriasis miatt kezelt betegeknél.

Védőoltások

Élő oltóanyag nem adható LIFMIOR-ral egyidőben. Nem áll rendelkezésre adat LIFMIOR-ral kezelt betegeknek adott élő oltóanyag által közvetett módon okozott fertőzéssel kapcsolatban. Egy kettős-vakó placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban az arthritis psoriaticában szenvedő felnőttek közül 184 a 4. héten egy multivalens pneumococcus poliszacharid vakcinát is kapott. Ebben a vizsgálatban a legtöbb LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg képes volt a pneumococcus poliszacharid vakcina elleni hatékony B-sejtes immunválasz kifejtésére, de a titerek együttesen kissé alacsonyabbak voltak, és néhány beteg esetében a titer kétszerese volt a LIFMIOR-ral nem kezelt betegekéhez viszonyítva. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Autoantitest képződés

A LIFMIOR terápia autoimmun autoantitestek képződését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

LIFMIOR-ral kezelt betegekben ritkán pancytopenia, igen ritkán aplasticus anaemia (esetenként fatális kimenetellel) fordult elő. Ha az anamnézisben vérképződés szerepel, a LIFMIOR-kezelést különös körültekintéssel kell folytatni. Fel kell hívni minden beteg vagy szülő/gondozó figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvoshoz, ha vérképződésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel.

(pl. állandó láz, torokgyulladás, vérzés, sápadtság). Az ilyen beteget sürgősen ki kell vizsgálni, beleértve a teljes vérképet is. Vértékeltérés fennállása esetén a LIFMIOR-kezelést fel kell függeszteni.

Neurológiai megbetegedések

A LIFMIOR-kezelés során ritkán központi idegrendszeri demyelinisatiós elváltozást jeleztek (lásd 4.8 pont). Ezen felül ritkán perifériás demyelinisatiós polyneuropathiákat jelentettek (köztük Guillain-Barré szindrómát, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát, demyelinisatiós polyneuropathiát és multifocalis motoros neuropathiát). Bár sclerosis multiplexben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat nem végeztek, más TNF antagonistákkal sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatokban a betegség aktivitásának fokozódását tapasztalták. Korábbi vagy meglévő demyelinisatiós elváltozásban, ill. azok esetében, akiknek fokozott kockázatuk van demyelinisatiós betegség kialakulására, a neurológiai vizsgálatot is figyelembe véve, az előny/kockázat alapos mérlegelése után lehet LIFMIOR-kezelést indítani.

Kombinációs terápia

Egy két évig tartó rheumatoid arthritises felnőtt betegek körében végzett kontrollos klinikai vizsgálatban, a LIFMIOR és a metotrexát kombinációja nem eredményezett a biztonságosságot érintő nem várt eseményt, és a LIFMIOR biztonságossági profilja metotrexáttal kombinációban adva megegyezett a LIFMIOR-, illetve metotrexát monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban jelentettekkel. A kombináció biztonságosságát bizonyító hosszútávú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. A LIFMIOR és más bázisterápiás készítmények (DMARD) kombinációjának hosszú távú biztonságossága nem igazolt.

A LIFMIOR alkalmazását egyéb szisztémás kezeléssel vagy fototerápiával kombinációban nem tanulmányozták psoriasisban.

Vese- és májkárosodás

Farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) szerint nem szükséges a terápiás dózis megváltoztatása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetében, ugyanakkor ilyen betegeknél kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség (congestiv szívelégtelenség)

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az orvosoknak körültekintően kell eljárniuk a LIFMIOR alkalmazásakor. Egyes posztmarketing jelentések a LIFMIOR-t kapó betegeknél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be, azonosítható kiváltó tényezőkkel vagy azok nélkül. Ritkán (<0,1%) beszámoltak a pangásos szívelégtelenség új eseteinek kialakulásáról, köztük olyan betegeknél jelentkező pangásos szívelégtelenségről, akiknél nem volt ismert korábbi cardiovascularis megbetegedés. Ezeknek a betegeknél egy része 50 évesnél fiatalabb volt. A hatásosság hiánya miatt idő előtt fejeződött be az a két nagy klinikai vizsgálat, amely a LIFMIOR-nak a pangásos szívelégtelenség kezelésére irányuló alkalmazását értékelte. Bár nem bizonyított, de a két vizsgálat egyikének adatai arra utalnak, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegeknél lehetséges tendencia mutatkozik a pangásos szívelégtelenség romlására.

Alkoholos hepatitis

Egy kóros, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban 48, kórházi kezelés alatt álló, közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő beteget kezeltek LIFMIOR-ral vagy placebóval. A LIFMIOR nem volt hatásos, és a LIFMIOR-ral kezelt betegeknél 6 hónap után jelentősen magasabb volt a halálozási arány. A kezelőorvosnak fokozott elővigyázatossággal kell a LIFMIOR-t alkalmaznia olyan betegeknél, akik közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvednek.

Wegener-granulomatosis

Egy placebo-kontrollos vizsgálat szerint, ahol 89 felnőtt beteget az alapkezelés mellett (amely magába foglalta a ciklofoszfamidot vagy metotrexátot és glükokortikoidokat) 25 hónapig (medián időtartam) LIFMIOR-ral is kezeltek, a LIFMIOR nem bizonyult hatásosnak a Wegener-granulomatosis kezelésében. Azoknál a betegeknél, akik LIFMIOR-kezelésben részesültek, lényegesen magasabb volt a különböző típusú, nem bőrhöz kapcsolódó malignitások előfordulása, mint a kontroll-csoport esetében. A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatosis kezelésére.

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknél

Diabetes miatt kezelt betegeknél a LIFMIOR-terápia megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be, ami az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelte.

Speciális populációk

Idősek

Rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában végzett III. fázisú vizsgálatokban összességében nem volt különbség a LIFMIOR-t kapó 65 évesnél idősebb betegek és a fiatalabb betegek között a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos fertőzések tekintetében. Ugyanakkor idős betegek kezelésekor körültekintéssel kell eljárni, és különös figyelmet kell fordítani az infekciók előfordulására.

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a gyermekgyógyászati betegek részére – összhangban az aktuális immunizálási szabályokkal – a szükséges védőoltásokat a LIFMIOR-terápia bevezetése előtt adják be (lásd fentebb a Védőoltások című részt).

Gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease – IBD) és uveitis juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt betegeknél

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során IBD és uveitis eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű kezelés anakinrával

A LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR-ral, illetve csak anakinrával kezelt betegeknél (korábbi adatok).

Ezen túlmenően egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben a LIFMIOR-ral és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak LIFMIOR terápiát kapó betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). A LIFMIOR és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott.

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és LIFMIOR egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Egyidejű kezelés szulfaszalazinnal

Azban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dóziszú szulfaszalazint és LIFMIOR-t is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak LIFMIOR-t vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert. A szulfaszalazinnal kombinált kezelés mérlegelésekor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie.

Nincs interakció

A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfaszalazint), nemszteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkel és metotrexáttal sem. Lásd a 4.4 pont vakcinációval kapcsolatos tanácsait.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszer-interakciót a metotrexáttal, digoxinnal vagy warfarinnal végzett vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek meg kell fontolniuk a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a LIFMIOR kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

Terhesség

A patkányokon és nyulakon végzett fejlődés-toxicitási vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Az etanerceptnek a terhesség kimenetelére kifejtett hatásait két obszervációs kohorszvizsgálatban tanulmányozták. Az egyik obszervációs vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordultak elő jelentős születési rendellenességek azoknál a terhes nők esetében, amelyekben az anya az első trimeszter alatt etanerceptet kapott ($n = 370$), összehasonlítva mindazon terhes nőkkel, amelyekben az anya nem kapott sem etanerceptet, sem egyéb TNF-antagonistát ($n = 164$) (korrigált esélyhányados 2,4, 95%-os CI: 1,0–5,5). A jelentős születési rendellenességek típusai megfeleltek az általános populációban leggyakrabban ismerteknek, nem azonosítottak konkrét mintázatot a rendellenességek típusai tekintetében. Nem észlelték a spontán vetélés, a halvaszületés, a koraszülés vagy a terhesség során bekövetkező károsító malformatio előfordulási gyakoriságának változását. Egy másik obszervációs, több országot felölelő regisztervizsgálatban, amelyben a terhesség első 90 napja során etanercepttel kezelt nőknél ($n = 425$) és nem biológiai szerrel kezelt nőknél ($n = 3497$) hasonlították össze a terhesség nemkívánatos kimeneteleinek kockázatát, nem figyelték meg a jelentős születési rendellenességek fokozott kockázatát (esélyhányados [OR] = 1,22, 95%-os CI: 0,79–1,90; korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 ország, anyai betegség, paritás, anyai életkor és a terhesség korai szakaszában való dohányzás alapján korrigálva). Ez a vizsgálat a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a halvaszületés, illetve az első életévben bekövetkező fertőzések kockázatának emelkedését sem mutatta azoknál a csecsemőknél, akiket a terhesség alatt etanercepttel kezelt nők hoztak világra. Terhesség alatt a LIFMIOR csak akkor alkalmazható, ha az egyéltől szükséges.

Az etanercept átjut a placentán, és a terhesség alatt LIFMIOR-ral kezelt nők gyermekeinek szérumban kimutatható volt az etanercept. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert, de a gyermekek azonban fokozott fertőzésveszélynek lehetnek kitéve. Általában nem javasolt élő vakcinát adni a csecsemőknek az anya utolsó LIFMIOR adagjának beadásától számított 16 héten belül.

Szoptatás

A beszámolók szerint subcután alkalmazás után az etanercept kiválasztódik a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban subcután beadás után az etanercept kiválasztódott az anyatejbe, és kimutatható volt az újszülött szérumban is. Mivel az immunglobulinok sok gyógyszerrel egyetemben, kiválasztódhatnak az emberi anyatejbe, ezért a LIFMIOR alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást felfüggesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és postnatalis toxicitásával, az etanercept fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Gyermekek és serdülők

Nemkívánatos hatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél

Általában a mellékhatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél mind azok típusát, mind azok előfordulási gyakoriságát illetően megegyeznek a felnőtteknél leírt mellékhatásokkal (lásd alább, Nemkívánatos hatások, mellékhatások felnőtt betegeknek). A felnőttektől való eltérések és más speciális megfontolások a következőkben kerülnek összefoglalásra.

A 2-18 éves korú, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat során jelentett fertőzések általában enyhe vagy közepesen súlyos lefolyásúak, és hasonlóak voltak az egyéb kezelésben részesülő populáció esetében tapasztaltakkal. Súlyos mellékhatásokat jelentettek beleértve az asepticus meningitis jeleivel és tüneteivel járó varicella fertőzést, amely másodlagos következmények nélkül gyógyult (lásd 4.4 pont), appendicitist, gastroenteritist, depressziót/személyiségzavart, bőrfekélyt, oesophagitist/gastritist, A-csoportú Streptococcus okozta szepszist, I-es típusú diabetes mellitust, lágyrész- és posztoperatív sebfertőzést.

Egy, 4 és 17 év közötti korú, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel végzett vizsgálatban 69 gyermek közül 43 esetén (62%) észlelték fertőzést a vizsgálat három hónapja alatt (1. rész, nyílt vizsgálat), és a fertőzések gyakorisága és súlyossága hasonló volt a nyílt kiterjesztéses terápia 12 hónapját befejező 58 betegben. Az összes mellékhatás típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a LIFMIOR terápia mellett rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteken észlelt mellékhatásokhoz. A mellékhatások többsége enyhének bizonyult. Számos mellékhatás azonban gyakrabban fordult elő a 69 juvenilis idiopathiás arthritises beteg esetében, akik 3 hónapon át kaptak LIFMIOR-t, mint a 349 felnőtt rheumatoid arthritises beteg körében. Ezek közé tartozott a fejfájás (19%, 1,7 esemény/betegév), émelygés (9%, 1,0 esemény/betegév), hasi fájdalom (19%, 0,74 esemény/betegév) és a hányás (13%, 0,74 esemény/betegév).

Juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatok során 4 esetben jelentettek makrofág aktivációs szindrómát.

Vannak a LIFMIOR-ral kezelt, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel kapcsolatos, gyulladásos bélbetegségről és uveitistről szóló a forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatokon alapuló jelentések, köztük nagyon kis számú olyan eset is, ami a kezelés újraindításakor ismételt előfordulást jelez (lásd 4.4 pont).

Nemkívánatos hatások plakkos psoriasis miatt kezelt gyermekeknél

Egy 48 hetes, 4 és 17 év közötti korú, 211 gyermekkori plakkos psoriasis miatt kezelt beteggel végzett vizsgálatban a jelentett mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a korábban leírt, plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek.

Felnőtt populáció

Nemkívánatos hatások felnőtteknél

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (mint például a szúrás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, viszketés, kivörösödés és vérzés), fertőzések (mint például a felső légúti fertőzések, bronchitis, húgyhólyag fertőzések és bőrfertőzések), allergiás reakciók, autoantitestek kialakulása, viszketés és láz.

A LIFMIOR esetén súlyos mellékhatásokat is jelentettek. A TNF-antagonisták, mint a LIFMIOR, befolyásolják az immunrendszert és alkalmazásuk befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezését. Súlyos fertőzés LIFMIOR-ral kezelt 100 betegből kevesebb, mint 1-nél jelentkezik. Halálos kimenetelű és az életet veszélyeztető fertőzéseket és szepszist jelentettek. A LIFMIOR alkalmazása mellett különböző malignus daganatokat is jelentettek, beleértve az emlőrákot, a tüdőrákot, a bőr rákot és a nyirokcsomók daganatait (lymphoma).

Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Ezek közé tartoznak a pancytopenia ritka esetei és az aplasticus anaemia nagyon ritka esetei. Ritkán centrális és nagyon ritkán perifériás demielinizációs elváltozásokat figyeltek meg a LIFMIOR alkalmazása mellett. Ritkán lupust, lupussal társuló elváltozásokat és vasculitist jelentettek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája a felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatok eredményein és a posztmarketing tapasztalatokon alapul.

A szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági sorrend (az adott mellékhatást feltehetően meg tapasztaló betegek száma) szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nagyon ritka $< 1/10\ 000$	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Infekció (köztük felső légúti infekció, bronchitis, cystitis, bőr infekció)*		Súlyos infekció (köztük pneumonia, cellulitis, bakteriális arthritis, szepszis és parazita-fertőzés)*	Tuberkulózis, opportunista infekció (beleértve az invazív gomba-, protozoon-, bakteriális, atípusos mycobacterialis, vírusos fertőzéseket és a legionellát)*		A hepatitis B reaktiválódása, listeria
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Amelanotikus bőrrák* (lásd 4.4 pont)	Malignus melanoma (lásd 4.4 pont), limfoma, leukaemia		Merkel-sejtes carcinoma (lásd 4.4 pont)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek			Thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, neutropenia	Pancytopenia*	Aplasticus anaemia*	Haematophagiás histiocytosis (makrofág aktivációs szindróma) [†]
Immunrendszeri betegségek		Allergiás reakciók (lásd „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei” című részt), autoantitest képződés*	Vasculitis (beleértve az antineutrophil cytoplasma-antitest pozitív vasculitist is)	Súlyos allergiás/anaphylaxiás reakciók (többek között angioödéma, bronchospasmus), sarcoidosis		Dermatomyositis tüneteinek rosszabbodása
Idegrendszeri betegségek				A központi idegrendszer demyelinisációs eseményei, amelyek sclerosis multiplexre vagy helyi demyelinisációra (pl. látóideg-gyulladás és myelitis transversalis) utalnak (lásd 4.4 pont), perifériás demyelinisációs		

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
				események, beleértve a Guillain–Barré szindrómát, a krónikus gyulladásos demyelinációs polyneuropathiát és a multifocalis motoros neuropathiát (lásd 4.4 pont), görcsök		
Szembetegségek			Uveitis, scleritis			
Szívbetegségek			Pangásos szív elégtelenség súlyosbodása (lásd 4.4 pont)	Újonnan megjelenő pangásos szív elégtelenség (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek				Intersticiális tüdőbetegség (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrozist is)*		
Máj- és epebetegségek			Emelkedett májenzimszint*	Autoimmun hepatitis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei		Viszketés, kiütés	Angioödéma, psoriasis (beleértve az új előfordulást vagy állapotromlást és a pustularis, elsődlegesen a tenyéren és a talpon előforduló formát), csalánkiütés, psoriasis-szerű kiütés	Stevens-Johnson szindróma, cutan vasculitis (beleértve a hypersensitivitas vasculitist), erythema multiforme, lichenoid reakciók	Toxikus epidermális nekrolízis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei				Cutan lupus erythematosus, subcutan lupus erythematosus, lupus-szerű szindróma		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekciós beadási helyeken fellépő irritáció, viszketés, véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat)*					

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

A megközelítően 6 évig tartó vizsgálatok során a 4114 LIFMIOR-ral kezelt, köztük 2 évig aktív kontrollos vizsgálatban 231 LIFMIOR-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritises beteg között 129 esetben észlelték különféle típusú, új malignus betegség kifejlődését. Ez az arány és incidencia megfelel a populációs vizsgálatok adatai alapján várható értékeknek. A 240 LIFMIOR-ral kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával készült, és megközelítőleg 2 évig tartó klinikai vizsgálatok eredményei összesen 2 malignitás kialakulásáról számoltak be. A több mint két

évig tartó klinikai vizsgálatoknál 351 spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből 6 LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében számoltak be malignitásról. A LIFMIOR-ral kettős-vak és nyílt elrendezésű vizsgálatokban 2,5 évig terjedő időtartamban kezelt, egy 2711 plakkos psoriasisos betegből álló csoportban 30 malignus betegséget és 43 amelanoticus bőrrákot jelentettek.

Klinikai vizsgálatok során összesen 18 lymphomás megbetegedést jelentettek egy 7416 rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből álló csoportban, akiket LIFMIOR-ral kezelték.

A posztmarketing időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók

A LIFMIOR-ral kezelt rheumás betegek és a placebo terápia összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy a LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók incidenciája szignifikánsan magasabb volt (36%), mint azoknál, akik placebo kezelésben részesültek. Az injekció beadása során észlelt reakciók rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Az átlagos időtartam hozzávetőlegesen 3-5 nap volt. A legtöbb beadást követő helyi reakció nem igényelt kezelést a LIFMIOR csoportban, akiket mégis gyógyszeres kezelésnek vetettek alá, többségében lokális készítményeket, mint kortikoszteroidot vagy orális analgesztikumokat kaptak. Ezen kívül, néhány beteg esetében bőrreakció-memória jelentkezett, mely a legújabb beadási hely és egy korábbi beadási hely területén szimultán jelentkező beadást követő helyi reakció jellemző. Ezek a reakciók általában átmenetinek bizonyultak, és nem igényeltek gyógyszeres kezelést.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek körében végzett kontroll vizsgálatokban a kezelés első 12 hetében a LIFMIOR-ral kezelt betegek kb. 13,6%-ánál alakult ki helyi reakció az injekció beadásának helyén, szemben a placebóval kezelt betegekben megfigyelt 3,4%-kal.

Súlyos fertőzések

A placebo-kontroll vizsgálatok nem mutattak magasabb incidenciát a súlyos infekciók (halálos, életveszélyes, kórházi ápolást vagy intravénás antibiotikum kezelést igénylő események) esetében. A LIFMIOR-ral maximum 48 hónapig kezelt rheumatoid arthritises betegek 6,3%-ánál lépett fel súlyos fertőzés. Ezek közé tartoztak: tályog (különböző helyeken), bacteriaemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (feltételezett), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, lábszárfekély, szájfertőzés, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, szepszis, septicus arthritis, sinusitis, bőrfertőzés, bőrfekély, húgyúti fertőzés, vasculitis és sebfertőzés. A kétéves aktív kontroll vizsgálatban, ahol a betegek csak LIFMIOR, csak metotrexát, vagy LIFMIOR és metotrexát kombinációs kezelésben részesültek, a súlyos infekciók gyakorisága az egyes csoportokban hasonló volt. Mindazonáltal nem lehet kizárni, hogy a LIFMIOR kombinációja metotrexáttal a fertőzések gyakoriságának emelkedésével járhat együtt.

A plakkos psoriasis miatt LIFMIOR-ral és placebóval kezelt betegek infekció rátája között nem mutattak különbséget a maximum 24 hétig tartó placebo-kontroll vizsgálatokban. A LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében megfigyelt súlyos fertőzések között előfordult cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *Streptococcus* okozta fascitis, myositis, septicus sokk, diverticulitis és tályog. A kettős-vak és nyílt elrendezésű arthritis psoriatica vizsgálatokban egy LIFMIOR-ral kezelt beteg esetében jelentettek súlyos fertőzést (pneumóniát).

A LIFMIOR-kezelés kapcsán leírtak súlyos és fatális infekciókat. A jelentett patogének baktériumok, mycobaktériumok (tuberculosis is), vírusok és gombák voltak. Ezek közül néhány a LIFMIOR terápia kezdetét követő néhány héten belül jelentkezett a rheumatoid arthritis mellett fennálló, arra hajlamosító betegségben (pl. diabetes mellitus, pangásos szívelégtelenség, aktív vagy krónikus fertőzések a kórtörténetben) szenvedőkön (lásd 4.4 pont). Igazolt szepszisben a LIFMIOR-kezelés fokozhatja a betegek mortalitását.

A LIFMIOR-ral kapcsolatban opportunisták infekciókat jelentettek, beleértve az invazív gomba-, parazita- (köztük protozoon-), vírusos (köztük herpes zoster), valamint bakterális (köztük *Listeria* és

Legionella) és atípusos mycobacterialis fertőzéseket is. Klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok szerint az opportunisták teljes incidenciája 0,09% volt a 15 402, LIFMIOR-t kapó betegnél. Az expozíció-korrigált arány 0,06 esemény/100 betegév volt. Posztmarketing tapasztalatok alapján a világszerte jelentett opportunisták körülbelül fele invazív gombafertőzés volt. A leggyakrabban jelentett invazív gombafertőzések között a *Candida*, a *Pneumocystis*, az *Aspergillus* és a *Histoplasma* szerepelt. Azoknál a betegeknek, akiknél opportunisták infekció alakult ki, a halálos kimenetelért az esetek több mint a felében az invazív gombafertőzések tehetők felelőssé. A halálos kimenetelű jelentett eset többsége *Pneumocystis* pneumoniás, aspecifikus szisztémás gombafertőzésben és aspergillosisban szenvedő betegeknek történt (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A felnőtt betegekben a kezelés során különböző időpontokban szerológiai vizsgálatokat végeztek autoantitestek kimutatására. Azoknak a reumatoid arthritises betegeknek az aránya, akiknél az antinukleáris antitest titer (ANA) a vizsgált periódus alatt vált pozitívvá ($\geq 1:40$) magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt (11%), mint a placebo csoportban (5%). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a vizsgált időtartam alatt a radioimmunoassay-vel meghatározott kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá vált, szintén magasabb volt a LIFMIOR csoportban (15%), mint a placebo csoportban (4%). A kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá válását *Crithidia luciliae*-assay-ben is gyakrabban észlelték a LIFMIOR-ral kezelt csoportban (3%), mint a placebo csoportban (0%). Az antikardiolipin antitesteket termelő betegek aránya hasonlóan magasabb volt a LIFMIOR-ral kezelt, mint a placebo csoportban. A hosszú távú LIFMIOR terápia hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert.

Ritkán olyan – köztük reumatoid faktor pozitív – betegekről érkeztek jelentések, akik a klinikai kép és biopszia alapján lupus-szerű szindrómával, vagy szubakut szisztémás lupusszal, illetve diszoid lupusszal kompatibilis bőrkiütésekkel összefüggésben egyéb antitesteket termeltek.

Pancytopenia és aplasztikus anaémia

Egyes posztmarketing jelentések pancytopeniáról és aplasztikus anaemiáról számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatában, valamennyi indikációt figyelembe véve, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,06% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknek, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka”). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,47% volt („nem gyakori”). Vannak interstitialis tüdőbetegségről (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist) szóló posztmarketing jelentések, melyek némelyike halálos kimenetelű volt.

Egyidejű kezelés anakinrral

Azon vizsgálatokban, amelyekben a felnőtt betegek párhuzamosan részesültek LIFMIOR és anakinra kezelésben, a súlyos fertőzések rátája magasabb volt, mint a csak LIFMIOR-ral kezelt betegek esetében, és a betegek 2%-a (3/139) esetében alakult ki neutropenia (abszolút neutrofilszám $< 1000 \text{ mm}^3$). A neutropenia idején egy beteg esetében alakult ki cellulitis, amely a hospitalizációt követően rendeződött (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett májenzimszintek

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatának kettős vak szakaszaiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,54% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknek, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („nem gyakori”). A kontrollos klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszaiban, azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg etanercept- és a metotrexát kezelésben is részesültek, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 4,18% volt („gyakori”).

Autoimmun hepatitis

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az autoimmun hepatitis előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,02% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka” gyakoriság). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az autoimmun hepatitis gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,24% volt („nem gyakori” gyakoriság).

Gyermekek és serdülők

Lásd fentebb, A biztonságossági profil összefoglalása című részt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mely az fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelembe lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rheumatoid arthritises betegeken végzett klinikai vizsgálatok során dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg. A legnagyobb vizsgált dózis az intravénásan adott 37 mg/m^2 LIFMIOR telítődózis volt, amelyet heti két alkalommal bőr alá adott 16 mg/m^2 dózisú kezeléssel követett. Egy rheumatoid arthritises beteg tévedésből 3 héten keresztül heti 2 alkalommal 62 mg LIFMIOR-t adott önmagának bőr alá, és nem tapasztalt semmilyen mellékhatást. A LIFMIOR-nak nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) inhibitorok, ATC kód: L04AB01.

A tumor nekrosis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladásos folyamatban meghatározó szerepű citokin. A TNF szintjét egyaránt magasabbnak találták az arthritis psoriaticában szenvedők ízületi folyadékában és psoriasisos plakkjaiban, csakúgy, mint spondylitis ankylopoetica esetén a betegek szérumban és synovialis szöveiteiben. Arthritis psoriatica és psoriasisos plakkok esetében a betegek synoviumban mért TNF-szintje szintén emelkedett. Plakkos psoriasisban a gyulladásos sejtek között a T-sejtek infiltrációja a psoriasisos laesiókban emelkedett TNF-szintekhez vezet a kórfolyamatban nem érintett bőrben mérhető szintekhez képest. Az etanercept kompetitíve gátolja a TNF-sejtfelszíni receptorokon való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. A TNF és a lymphotoxin gyulladásos citokinek, amelyek két különböző sejtfelszíni receptorhoz kötődnek: ezek az 55 kilodaltonos (p55) és a 75 kilodaltonos (p75) tumor nekrosis faktor receptorok (TNFR-ök). Mindkét TNFR létezik természetes körülmények között membránhoz kötött és szolúbilis formában is. A szolúbilis TNFR-okról feltételezik, hogy a TNF biológiai aktivitását szabályozzák.

A tumor nekrosis faktor és a lymphotoxin elsősorban homotrimerként létezik, és biológiai aktivitásuk a sejtfelszíni TNFR-ok kereszt kötéseitől függ. A szolúbilis receptor dimérek, mint az etanercept TNF kötő affinitása nagyobb, mint a monomer receptoroké, ezért valószínűleg kompetitíve erősebben gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokhoz kötődését. Emellett az immunglobulin Fc régió fúziós elemként való beépítése a dimer receptorba hosszabb szérum-felezési időt biztosít.

Hatásmechanizmus

A rheumatoid arthritises és spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg ízületeiben, valamint a plakkos psoriasisos betegek bőrében zajló patológiás folyamatok zömét a TNF által szabályozott,

gyulladást serkentő molekulahálózat közvetíti. Az etanercept hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula (pl. citokinek, adhéziós molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy regulál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a rész három, juvenilis idiopathiás arthritisben végzett vizsgálat, egy gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeken végzett vizsgálat, négy rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeken végzett, és négy plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeken végzett vizsgálat eredményeiről számol be.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR terápia hatásosságát és biztonságosságát két szakaszból álló vizsgálatban értékelték 69, poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek esetén, akiknél a juvenilis idiopathiás arthritis legkülönbözőbb megjelenési formában (polyarthritis, oligoarthritis, szisztémás megjelenés) jelentkezett. Olyan 4-17 éves, mérsékelt vagy nagy aktivitású poliarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek kerültek beválasztásra, akik korábbi metotrexát terápiára nem reagáltak, vagy azt nem tolerálták. A betegek napi egyszeri nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy prednizolon (< 0,2 mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap) stabil dózisát nem változtatták. Az első szakasz során minden beteg 0,4 mg/kg (maximum 25 mg/dózis) LIFMIOR injekciót kapott heti két alkalommal, bőr alá. A vizsgálat második részében, a 90. napon klinikai választ mutató betegek random módon továbbra is LIFMIOR-t vagy innentől placebót kaptak további négy hónapon át, és vizsgálták a betegség fellángolását. A terápiás válasz mérésére az ACR Pedi 30 kritériumot alkalmazták. A javulás meghatározása, hogy az alábbi 6 JRA paraméterből legalább 3 $\geq$ 30%-os javulását mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél több nem romlott $\geq$ 30%-ot meghaladó mértékben. A vizsgálat változók: a gyulladt ízületek száma, a mozgáskorlátozottság mértéke, az orvos, illetve a beteg/szülő véleménye a beteg általános állapotáról, funkcionális értékelés, a vörösvértest-süllyedés mértéke. A betegség fellángolásának meghatározása, hogy a 6 JRA változóból 3 $\geq$ 30%-os romlást mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél nem több mutatott $\geq$ 30%-os javulást, és a betegnek legalább két gyulladt ízülete is volt.

A vizsgálat első szakaszában a 69 betegből 51 (74%) esetében mutatkozott klinikai válasz a kezelésre, ők léptek a második szakaszba. A második szakaszban a 25 LIFMIOR-ral kezelt betegből 6 (24%), a 26 főből álló placebo csoportban pedig 20 esetben (77%) észlelték a betegség fellángolását ($p = 0,007$). A vizsgálat 2. szakaszának kezdetétől a LIFMIOR-csoportban a betegség fellángolásáig eltelt medián idő $\geq$ 116 nap, míg a placebo-csoportban 28 nap volt. Azon betegek, akik a 90. napon klinikai választ mutattak és a vizsgálat második szakaszába léptek, egy része a LIFMIOR-csoportban további javulást mutatott a harmadik és a hetedik hónap között, míg a placebo-csoportban ezt a javulást nem tapasztalták.

Egy nyílt, biztonságossági kiterjesztés vizsgálatban a fenti vizsgálatban részt vett gyermekegyógyászati betegek közül 58 (a bevonás időpontjában a legalacsonyabb életkor 4 év) továbbra is kapott LIFMIOR-t, maximum 10 évig. A hosszútávú expozíció nem növelte a súlyos nemkívánatos események és súlyos infekciók arányát.

A LIFMIOR monoterápia ($n = 103$), a LIFMIOR-metotrexát kombináció ($n = 294$) vagy a metotrexát monoterápia ($n = 197$) hosszútávú biztonságosságát legfeljebb 3 évig tanulmányozták egy 594, 2-18 éves juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek adatait tartalmazó regiszter alapján. A gyermekek közül 39 2-3 éves korú volt. Összességében gyakrabban jelentettek infekciókat etanercepttel kezelt betegeknél, mint a metotrexát monoterápiával kezeltéknél (3,8% vs. 2%), és az etanercept alkalmazásával társuló infekciók súlyosabb természetűek voltak.

Egy másik nyílt, egykaros vizsgálatban 60, kiterjedt oligoarthritisben szenvedő beteg (15 beteg 2-4 éves volt, 23 beteg 5-11 éves volt és 22 beteg 12-17 éves volt), 38 enthesitis asszociált arthritisben

szenvedő beteg (12-17 évesek) és 29 arthritis psoriaticaban szenvedő beteg (12-17 évesek) kapott 0,8 mg/testtömegkg LIFMIOR-t (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer, 12 héten keresztül. A JIA minden altípusában a betegek többsége elérte az ACR Pedi 30 kritériumokat, és klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok (a nyomásérzékeny ízületek száma és az orvos általános értékelése) tekintetében. A biztonságossági profil megegyezett azzal, mint amit más JIA vizsgálatokban figyeltek meg.

Nem történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy milyen hatásai lennének a folytatólagos LIFMIOR-kezelésnek azoknál a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél, akik a LIFMIOR terápia első 3 hónapjában nem reagáltak a kezelésre. Nem végeztek továbbá vizsgálatokat annak tanulmányozására sem, hogy hogyan reagálnának a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek a hosszútávú LIFMIOR-kezelés abbahagyására vagy a javasolt dózis csökkentésére.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermek betegek

A LIFMIOR hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrolllos vizsgálatban 211, 6 és 17 év közötti korú, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban (a következők szerint meghatározva: sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12) szenvedő gyermek betegen vizsgálták. A beválasztott betegek korábban fényterápiát vagy szisztémás kezelést kaptak, vagy lokális kezelésre nem megfelelően reagáltak.

A betegek 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t vagy placebo-t kaptak hetente egyszer 12 héten keresztül. A 12. héten több LIFMIOR-re randomizált betegnél volt megfigyelhető pozitív hatékonysági válasz (pl. PASI 75), mint placebóra randomizáltnál.

Gyermekekori plakkos psoriasis eredmények a 12. héten

	LIFMIOR 0,8 mg/testtömegkg hetente egyszer (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nincs bőrtünet” vagy „minimális”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Rövidítések: sPGA-státikus Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ placebóval összehasonlítva

A 12 hetes kettős-vak kezelési periódus után minden beteg 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) LIFMIOR-t kapott további 24 héten át. A nyílt elrendezésű periódusban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak ahhoz, mint amit a kettős-vak periódus során figyeltek meg.

A randomizált megvonásos periódusban a placebóra újrarandomizált betegek között jelentősen több beteg esetében tapasztaltak visszaesést (a PASI 75 válasz elvesztése) összehasonlítva azokkal, akiket LIFMIOR-re randomizáltak újra. A kezelés folytatása esetén a hatás a 48. hétig fennmaradt.

A hetente egyszer 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 50 mg) dózisban alkalmazott LIFMIOR hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a fent részletezett 48 hetes vizsgálaton kívül egy 181 plakkos psoriasisos gyermekgyógyászati beteggel, legfeljebb két éven át folytatott nyílt elrendezésű vizsgálat kiterjesztésében értékelték. A LIFMIOR-ra vonatkozó hosszútávú tapasztalatok általában hasonlóak voltak, mint az eredeti, 48 hetes vizsgálatban, és nem tártak fel semmilyen új biztonságossági adatot.

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR hatásosságát randomizált, kettős-vak, placebo-kontrolllos klinikai vizsgálatokkal igazolták. A vizsgálatokat 234 rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegen végezték, akiket korábban legalább egy, de legfeljebb 4 bázisterápiás (DMARD: disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerrel kíséreltek meg kezelni – sikertelenül. A betegek egyik része 10 mg, másik része 25 mg, a harmadik része placebo injekciót kapott bőr alá heti két alkalommal, 6 egymást követő hónapon át. A kontrolllos vizsgálat eredményeinek, azaz a betegség százalékos javulási rátájának

értékelése az ACR (American College of Rheumatology) által javasolt kritériumok felhasználásával történt.

Az ACR 20 és 50 válaszok mind a 3., mind a 6. hónap végén magasabbak voltak a LIFMIOR, mint a placebo csoportban (ACR 20: LIFMIOR 62% és 59%, placebo 23% és 11% a 3. és a 6. hónapra; ACR 50: LIFMIOR 41% és 40%, placebo 8% és 5% a 3. és 6. hónapra; $p < 0,01$ LIFMIOR vs. placebo minden időpontban mind az ACR 20, mind az ACR 50 válaszok esetében).

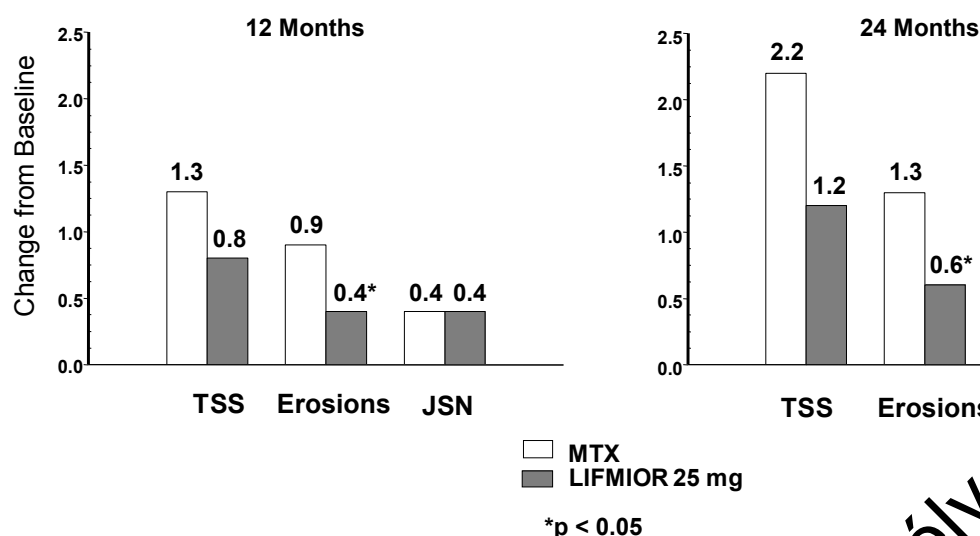
Három és hat hónap után a LIFMIOR-ral kezelték mintegy 15%-ában tapasztaltak ACR 70 választ, míg a placebo csoportban ez a szám kevesebb, mint 5% volt. A LIFMIOR terápia klinikai hatása a kezelés elkezdése után általában 1-2 héten belül megmutatkozott, de szinte mindig jelentkezett 3 hónapon belül. A válasz dózisarányos volt. A 10 mg-os adaggal elért eredmény a 25 mg és a placebo közé esett. A LIFMIOR az ACR kritériumok összes elemében szignifikánsan jobb volt a placebohoz képest, úgy mint a rheumatoid arthritis aktivitását mérő, az ACR kritériumok között nem szereplő paraméterek mint pl. a reggeli ízületi merevség esetén. A háromhavonta kitöltött egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) a beteg funkcionális károsodásának mértékét, általános erőnlétét, mentális állapotát, általános egészségi állapotát, továbbá az ízületi gyulladásokkal kapcsolatos egészségi állapotát külön vizsgálja. A kérdőív minden egyes paraméterében javulást észleltek a harmadik és a hatodik hónapra a LIFMIOR csoport betegein a kontrollhoz képest.

A LIFMIOR-kezelés felfüggesztése után az arthritis tünetei általában egy hónapon belül visszatértek. Egy nyílt vizsgálat eredményei szerint a LIFMIOR-kezelés maximum 12 hónapos szünet után való újraindítása ugyanolyan válaszokat eredményezett, mint azon betegek esetében, akik megszakítás nélküli kezelésben részesültek. Állandó tartós válaszokat észleltek maximum 10 évig tartó nyílt vizsgálatokban megszakítás nélküli LIFMIOR-kezelés mellett.

A LIFMIOR és a metotrexát hatásosságát egy randomizált, aktív-kontrollos vizsgálat – amelynek elsődleges végpontjaként vak elrendezésű radiológiai értékelések szolgáltak – hasonlította össze 632 olyan, aktív rheumatoid arthritisben (< 3 év időtartam) szenvedő felnőtt beteg bevonásával, akik még soha nem részesültek metotrexát kezelésben. A betegek heti két alkalommal, legfeljebb 24 hónapon keresztül kaptak 10 mg vagy 25 mg LIFMIOR-t, subcutan (sc.) injekció formájában. A metotrexát adagok a vizsgálat első 8 hete alatt heti 5 mg-ról heti 20 mg-ra nőttek, majd maximum 24 hónapon keresztül folytatódtak. A 25 mg-os LIFMIOR esetében a két héten belül megfigyelhető klinikai javulás – ideértve a hatás megjelenésének kezdetét is – hasonló volt az előző vizsgálatokban látottakhoz, és 24 hónapon keresztül is fennmaradt. Kiinduláskor a betegek közepes fokú mozgáskorlátozottságot mutattak, ami 1,4-1,5 HAQ átlagpontoszámot jelent. A 25 mg-os LIFMIOR-ral történő kezelés 12 hónap elteltével jelentős javulást hozott, a betegek kb. 44%-a normál HAQ pontoszámot (0,5-nél kisebb) ért el. Ez az eredmény a vizsgálat 2. évében is megmaradt.

Ennél a vizsgálatnál a strukturális ízületi károsodás mérése radiológiai lelet alapján történt, és a TTS (Total Sharp Score), illetve az azt alkotó eróziós pontoszám (Erosions) és ízületi rés szűkülési (Joint Space Narrowing – JSN) pontoszám változásaként került megadásra. A kezek/csuklók és lábak röntgenfelvételeinek leolvasására a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., a 12. és a 24. hónapban került sor. A 10 mg-os LIFMIOR adag következetesen kisebb hatást gyakorolt a strukturális károsodásra, mint a 25 mg-os dózis. Az eróziós pontoszámok tekintetében a 25 mg-os LIFMIOR szignifikánsan jobb volt a metotrexátnál mind a 12., mind pedig a 24. hónapban. A TSS és a JSN tekintetében statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a metotrexát és a 25 mg-os LIFMIOR között. Az eredményeket az alábbi ábra mutatja.

Radiológiai progresszió: LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítása <3 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében



Egy másik aktív kontrollos, kettős-vak, randomizált vizsgálatban a klinikai hatékonyságot, biztonságosságot és radiográfiai progressziót hasonlították össze az egyidejűleg indított csak LIFMIOR-al (hetente kétszer 25 mg), csak metotrexáttal (hetente 7,5-20 mg, medián dózis 20 mg) és LIFMIOR-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében. A vizsgálatban 682 olyan, legalább 1, nem metotrexát DMARD (disease-modifying antirheumatoid drug) szerre nem kielégítő választ adó beteg vett részt, aki maximum 6 hónapja, maximum 20 éve (medián 5 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedett.

A LIFMIOR-metotrexát kombinációs terápiás csoportba tartozó betegek esetében, a bármelyik gyógyszert önmagában kapó csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan magasabb ACR 20, ACR 50, ACR 70 válaszokat és DAS és HAQ pontszám javulást tapasztaltak, mind a 24., mind az 52. héten (az eredményeket az alábbi táblázat mutatja). Úgyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelte után a LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés lehetséges előnyeit, összehasonlítva a LIFMIOR monoterápiával és a metotrexát monoterápiával.

Klinikai hatékonysági eredmények a 12. hónapban: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 évig fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében

Végpont	Metotrexát (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexát (n = 231)
ACR válaszok^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%	39,89% ^{†,ϕ}
DAS			
Alappontszám ^b	5,5	5,7	5,5
Pontszám az 52. héten ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisszió ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Alapállapot	1,7	1,7	1,8
52. hét	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Azok a betegek, akik nem vettek részt végig a 12 hónapos vizsgálatban, nem számítanak válaszadóknak.

b: A DAS értékek átlagértékek.

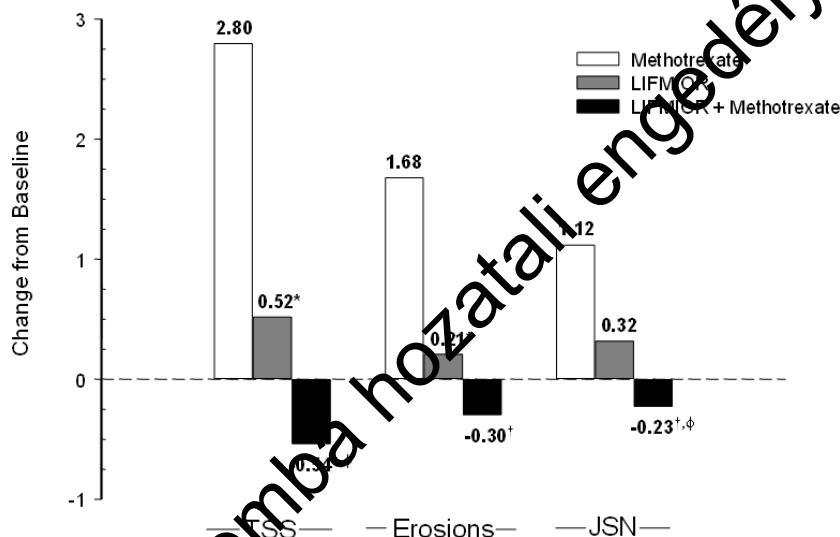
c: A remisszió definíciója: DAS <1,6.

Páronkénti összehasonlítás p-értékei: † = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs.

metotrexát összehasonlítására és ϕ = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.

A radiológiai progresszió a 12. hónapban a LIFMIOR csoportban szignifikánsan kisebb volt, mint a metotrexát csoportban, míg a radiológiai progresszió késleltetésében a kombináció szignifikánsan jobb volt bármely monoterápiánál (lásd az alábbi értékeket).

Radiológiai progresszió: a LIFMIOR vs. metotrexát vs. LIFMIOR+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében (12. havi eredmények)



Páronkénti összehasonlítás p-értékei: * = p < 0,05 a LIFMIOR vs. metotrexát összehasonlítására, † = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és ϕ = p < 0,05 a LIFMIOR + metotrexát vs. LIFMIOR összehasonlítására.

Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelté után a LIFMIOR-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit összehasonlítva a LIFMIOR és a metotrexát monoterápiával. Vizsgálták még a LIFMIOR monoterápia szignifikáns előnyeit összehasonlítva a metotrexát monoterápiával a 24. hónap eltelté után.

Egy olyan vizsgálatban, amelyikben mindazon betegek progresszióját figyelembe vették, akik a vizsgálatból valamilyen oknál fogva kiestek, a progresszió (TSS változás $\leq 0,5$) nélküli betegek százalékos aránya a 24. hónapban a LIFMIOR-metotrexát kombinációs csoportban magasabb volt, mint a LIFMIOR és a metotrexát csoportokban (sorrendben 62%, 50% és 36%; p<0,05). Szignifikáns különbség mutatkozott a LIFMIOR és a metotrexát csoportok között is (p<0,05). Azok között a betegek között, akik végig részt vettek a 24 hónapos vizsgálatban, a progresszió nélküli betegek aránya sorrendben 78%, 70% és 61% volt.

A heti egy alkalommal adott 50 mg LIFMIOR (két 25 mg-os s.c. injekció) biztonságosságát és hatékonyságát egy 420 aktív RA-ben szenvedő betegen végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban 53 beteg placebót, 214 beteg heti egyszeri alkalommal 50 mg LIFMIOR-t és 153 beteg pedig heti két alkalommal 25 mg LIFMIOR-t kapott. A kétféle LIFMIOR adagolási rend biztonságossági és hatékonysági profilja a RA jeleire és tüneteire kifejtett hatás tekintetében a 8. héten hasonló volt; a 16. héten az adatok nem voltak összehasonlíthatók a kétféle adagolási séma között.

Plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek

A LIFMIOR a 4.1. pontban meghatározott betegek számára ajánlott. A „betegek, akik nem reagáltak” azokat jelenti az adott betegcsoportban, akik nem adtak kielégítő terápiás választ (PASI<50 vagy PGA nem elég jó), vagy a kezelés alatt romlott az állapotuk, és akiket a három fő, szisztémás kezelés megfelelő dóziséval elégséges ideig kezeltek ahhoz, hogy megítélhessék a választ.

A LIFMIOR hatékonyságát más szisztémás terápiákhoz képest, közepes vagy súlyos psoriasisban (akik reagáltak más szisztémás terápiára) még nem értékelték olyan vizsgálatokban, melyek közvetlenül hasonlítanak a LIFMIOR-t egyéb szisztémás kezelésekhez. Amit vizsgáltak, a LIFMIOR biztonságossága és hatékonysága, négy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. Az elsődleges hatékonysági végpont mind a négy vizsgálatban, mindegyik kezelési csoportban azon betegek aránya volt, akik 75-ös PASI értéket értek el (azaz, a kiindulási értéket képest a Psoriasis Area and Severity Index pontokban legalább 75%-os javulást mutattak) a 12. héten.

Az első egy II. fázisú vizsgálat volt aktív, de klinikailag stabil plakk psoriasisos betegeken, akik testfelületének legalább 10%-a érintett volt, és elmúltak 18 évesek. Száztizenkét (112) beteget randomizáltak a 24 héten keresztül kétszer 25 mg LIFMIOR-t (n = 57) illetve kétszer placebót (n = 55) kapó csoportokba.

A második vizsgálatban 652 krónikus plakkos psoriasisos beteget értékelték, az első vizsgálattal megegyező beválasztási kritériumokkal, de kiegészítve a kiinduláskor legalább 10-es PASI (psoriasis area and severity index) értékkel. A LIFMIOR-t hetente egyszer 25 mg-os, hetente kétszer 25 mg-os, ill. hetente kétszer 50 mg-os dózisokban alkalmazták 6 egymást követő hónapon át. A kettős-vak kezelési időszak első 12 hetében a betegek vagy placebo-kezelésben részesültek, vagy a fenti három LIFMIOR-dózis valamelyikét kapták. Tízhetes kezelést követően a placebo-csoport tagjai vak elrendezésben LIFMIOR-kezelést kaptak (hetente kétszer 25 mg-ot). Az aktív kezelésben részesülő betegek 24 héten át kapták azt a dózist, amelyre a randomizálás alkalmával sorolták be őket.

A harmadik vizsgálatban 583 beteg vett részt, akik a második vizsgálattal azonos beválogatási kritériumoknak feleltek meg. Ebben a vizsgálatban a betegek 12 héten át, hetente kétszer 25 mg vagy 50 mg LIFMIOR-t, ill. placebo-kezelést kaptak, majd minden beteg nyílt elrendezésben hetente kétszer 25 mg LIFMIOR-kezelésben részesült, további 24 hétig.

A negyedik vizsgálat 142 beteget értékelt, és hasonló beválogatási kritériumai voltak, mint a második és harmadik vizsgálatnak. Ebben a vizsgálatban a betegek hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t vagy placebót kaptak 12 héten keresztül, majd ezt követően minden beteg hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott további 12 héten át, nyílt elrendezésben.

Az első vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 12. héten (30%) a kontroll-csoportéhoz (2%) viszonyítva ($p < 0,0001$). A 24. héten a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a betegek 56%-a érte el a PASI 75 értéket összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 5%-os arányával. A második, harmadik és negyedik vizsgálat fő eredményeit az alábbi táblázat mutatja.

Psoriasisos betegek terápiás válasza a 2., a 3. és a 4. vizsgálatban

Terápiás válasz (%)	2. vizsgálat				3. vizsgálat			4. vizsgálat			
	Placebo n = 166 12. hét	LIFMIOR				Placebo n = 193 12. hét	LIFMIOR		Placebo n = 46 12. hét	LIFMIOR	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		hetente		hetente			hetente	hetente		hetente	hetente
		kétszer		kétszer			kétszer	kétszer		egyszer	egyszer
n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	
		162	162	164	164		12. hét	12. hét		12. hét	24. hét ^a
		12. hét	24. hét ^a	12. hét	24. hét ^a						
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83*
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71*
DSGA ^b , tisztta vagy csaknem tisztta	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 a placeboval összehasonlításban

- a. A 2. és 4. vizsgálatban nem végeztek statisztikai összehasonlítást a placeboval, mert az eredeti placebo-csoport hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg LIFMIOR-t kapott a 13. héttől a 24. hétig
- b. Dermatologist Static Global Assessment (Bőrgyógyász Statikus Általános Értékelés). A “tisztta vagy csaknem tisztta” definíciója 0 vagy 1 a 0-tól 5-ig terjedő skálán.

A LIFMIOR-kezelésben részesült plakkos psoriasisos betegek körében a placebo-kezeléshez képest szignifikáns terápiás válaszok az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhetőek voltak, és fennmaradtak a kezelés 24 hete alatt.

A második vizsgálatban gyógyszerterápiás szünet is volt, amelynek során a 24. héten a legalább 50%-os PASI javulást mutató betegek kezelését leállították. A leállított kezelésű betegek körében figyelték a recidiva előfordulását (PASI ≥ 150% a kiindulási értékhez képest) és a relapsus bekövetkeztének időpontját (definíció: a kiindulási értéknél a 24. héten megfigyelt értékben elért javulás legalább felének elvesztése). A gyógyszeres kezelés szüneteltetése idején a psoriasis tünetei fokozatosan kiújultak és a relapsusig eltelt időtartam középértéke 3 hónap volt. Nem figyelték meg a betegség rebound fellángolását, és nem jelentettek psoriasisos összefüggő súlyos mellékhatást sem. Voltak megfigyelések, melyek alátámasztották a LIFMIOR-ral való ismételt kezelés jótékony hatását azokban a betegekben, akik már előzőleg jól reagáltak a kezelésre.

A harmadik vizsgálatban a heti kétszer 50-mg-os csoportba randomizált betegek többsége (77%) 36 héten keresztül megtartotta a PASI 75 szerint elért javulást, bár 12 hét után a LIFMIOR dózisát heti kétszer 25 mg-ra csökkentették. Azok a betegek, akik heti kétszer 25 mg LIFMIOR-t kaptak a vizsgálat során végig, a PASI 75 válaszbán folyamatos javulást mutattak a 12. és 36. hét között.

A negyedik vizsgálatban a LIFMIOR-ral kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya magasabb volt a 12. héten (38%) a placebo-csoportéhoz viszonyítva (2%) (p<0,0001). Azoknál a betegekben, akik a vizsgálat teljes ideje alatt heti egyszer 50 mg LIFMIOR-t kaptak, a válaszadás hatékonysága további 71%-os javulást mutatott, elérve ezzel PASI 75-t a 24. héten.

Hosszútávú (34 hónapig terjedő időtartamú) nyílt elrendezésű vizsgálatokban, ahol a LIFMIOR-t megszakítás nélkül adták, a klinikai válaszok megmaradtak, és a biztonságosság összehasonlítható volt a rövidebb távú vizsgálatokéval.

Egy klinikai vizsgálat adatai alapján készült analízis nem tárt fel egyetlen olyan, a kezelés megkezdésekor meglévő jellemző tulajdonságot sem, amely segíthetné a klinikusokat a legmegfelelőbb adagolási lehetőség (megszakított vagy folyamatos) kiválasztásában. Ennek

következtében a megszakított vagy folyamatos terápia közötti választásnak az orvos döntésén, valamint a beteg egyéni igényein kell alapulnia.

LIFMIOR elleni antitestek

Néhány etanercepttel kezelt beteg szérumban etanercept elleni antitesteket találtak. Egyik antitest sem volt neutralizáló, és általában átmeneti jellegűek voltak. Úgy tűnik, nincs összefüggés az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

A klinikai vizsgálatok során az etanercept elfogadott dózisával legfeljebb 12 hónapig kezelt betegeknél az etanercept elleni antitestek kumulatív aránya a reumatoid arthritises betegeknél kb. 6%, arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél 7,5%, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél 2%, psoriasisos betegeknél 7%, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegeknél 9,7% és juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél 4,8% volt.

Ahogy az várható volt, az idővel nő azon betegek aránya, akik etanercept elleni antitesteket találtak a hosszútávú vizsgálatok során (3,5 évig terjedő időtartam). Az átmeneti jellegből fakadóan azonban az egyes vizsgálati időpontokban mért antitest-arány a reumatoid arthritisben és psoriasisban szenvedő betegeknél általában kevesebb volt, mint 7%.

Egy hosszútávú psoriasis vizsgálat során, melyben a betegek hetente kétszer 50 mg-ot kaptak 96 héten át, az antitest képződés előfordulási gyakorisága minden vizsgálati időpontban legfeljebb kb. 9%-ig terjedt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az etanercept szérumszintet enzimhez kötött immunszorben vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) módszerrel határozták meg, mely az eredeti molekulák mellett a bomlástermékeket is kimutatja.

Speciális populációk

Vesekárosodás

Bár jelzett etanercept betegeknek és önkénteseknek történő beadását követően a radioaktivitás a vizelettel eliminálódik, akut veseelégtelenség esetén nem figyeltek meg magasabb etanercept koncentrációkat. Vesekárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Májkárosodás

Akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg magasabb etanercept szérumkoncentrációkat. Májkárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekek

69 polifokális lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 4-17 év közötti gyermeket vizsgáltak heti kétszer alkalmazott 0,4 mg LIFMIOR/testtömeg-kilogramm dózis mellett, 3 hónapon keresztül. A szérumkoncentráció profilok hasonlóak voltak a reumatoid arthritisben szenvedő felnőtteknél észleltekhöz. A legfiatalabb (4 éves) gyermeknél csökkent clearance-t (a testtömegre normalizálva emelkedett clearance-t) észleltek az idősebb gyermekek (12 éves), illetve a felnőttek clearance-ével összehasonlítva. A dózisszimuláció azt sugallja, hogy míg az idősebb gyermekek (10-17 év) szérumszintjei a felnőttekéhez közelállók lesznek, addig a fiatalabb gyermekek észrevehetően alacsonyabb lesz.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek

Gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegek (4-17 éves korúak) 48 hétig hetente egyszer 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb heti 50 mg-os dózis) etanerceptet kaptak. Az átlagos steady state szérum maradékkoncentrációk 1,6 és 2,1 mcg/ml között voltak a 12., 24. és 48. héten. Ezek a gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél mért átlagkoncentrációk hasonlóak voltak,

mint amiket a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél figyeltek meg (hetente kétszer 0,4 mg/testtömegkg, legfeljebb heti 50 mg-os dózisú etanercept kezelésben részesültek). Ezek az átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint a plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtt betegeknél, akik hetente kétszer 25 mg etanercept kezelésben részesültek.

Felnőttek

Felszívódás

Az etanercept a bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Legnagyobb koncentrációját a vérben az egyszeri beadást követő 48 óra múlva éri el. A gyógyszer abszolút biohasznosulása 76%-os. Heti kétszeri dózis adásával a steady-state szérumkoncentráció várhatóan kb. kétszerese annak, mint ami 1 dózissal érhető el. 25 mg LIFMIOR bőr alá adott injekció egyszeri beadását követően az átlagos maximális szérumkoncentráció egészséges önkéntesek esetében $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a görbe alatti terület $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

A kezelt RA-s betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotban mért átlagos szérumkoncentráció profilok a heti egyszer adott 50 mg LIFMIOR esetében ($n = 21$) $2,4 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,2 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket, a heti kétszer adott 25 mg LIFMIOR esetében ($n = 16$) $2,6 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,4 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ részleges AUC-értéket mutatott. Egy egészséges önkéntesekkel végzett nyílt, egy dózisú, két kezelési sémájú, keresztkezelt elrendezésű vizsgálatban az egyszeri 50 mg/ml etanercept injekció és a két, egyidejűleg adott 25 mg/ml etanercept injekció bioekvivalensnek bizonyult.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai analízissel végzett vizsgálat szerint az etanercept steady state AUC-értéke a heti egyszer adott 50 mg LIFMIOR ($n = 154$) esetén $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, és a heti kétszer adott 25 mg esetén ($n = 148$) $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ volt.

Eloszlás

Az etanercept koncentráció/idő görbe leírásához biexponenciális görbe szükséges. A centrális megoszlási térfogat $7,6 \text{ l}$, míg a steady state állapotban mért megoszlási térfogat $10,4 \text{ l}$.

Elimináció

Az etanercept lassan ürül ki a szervezetből. Felezési ideje hosszú, hozzávetőlegesen 70 óra. A clearance értéke körülbelül $0,066 \text{ l/h}$ reumatoid arthritises betegek esetében, ami valamivel alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesekben mért $0,11 \text{ l/h}$. Ezen kívül a LIFMIOR farmakokinetikája a reumatoid arthritises, valamint a spondylitis ankylopoeticában és plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében hasonló volt.

Nem találtak farmakokinetikai különbséget a férfiak és a nők között.

Linearitás

Dózisarányosságát normálisan nem vizsgálták, de a clearance a dózistartomány egészében látszólag nem telítődik.

5.3 A klinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A LIFMIOR toxikológiai vizsgálatai során nem találtak nyilvánvaló dózislimitáló vagy célszervi toxikus reakciót. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatok szerint a LIFMIOR nem genotoxikus. A LIFMIOR karcinogenitására, fertilitásra, postnatalis toxicitására vonatkozó standard vizsgálatok a neutralizáló antitestek rácsálókban való termelődése miatt nem történtek.

Egereknek és patkányoknak bőr alá adott egyszeri 2000 mg/kg, illetve intravénásan adott egyszeri 1000 mg/kg dózis nem bizonyult letálisnak, és nem járt jelentős toxikus tünetekkel. A cynomolgus majmoknak 4 vagy 26 egymást követő héten át folyamatosan heti két alkalommal bőr alá adott 15 mg/kg dózisú – ami az AUC-alapú szérumkoncentráció tekintetében 27-szerese volt annak, ami emberben az ajánlott 25 mg-os dózis után mérhető – LIFMIOR-kezelés során nem mutatkozott dóziskorlátozó vagy célszervi toxicitás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannit (E421)

Szacharóz

Trometamol

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Mikrobiológiai szempontból a feloldott gyógyszert azonnal fel kell használni. A feloldást követően felhasználásra kész állapotban a kémiai és fizikai stabilitása 25°C alatti hőmérsékleten tárolva 6 órán keresztül bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható.

A LIFMIOR legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és felszerelése

Átlátszó injekciós üveg (3 ml I. típusú üveg) gumidugóval, alumínium kupakkal és lepattintható műanyag védőkoronával lezárva. A LIFMIOR-t injekcióhoz való vízzel előretöltött fecskendővel forgalmazzák. A fecskendők I. típusú üvegből készültek.

4 db injekciós üveg LIFMIOR, 4 db injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendő, 4 db tű, 4 db injekciós üveg feltét és 8 db alkoholos törlőkendő dobozonként.

6.6 A készítmény megsemmisítésére vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

A LIFMIOR-t használat előtt 1 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, és subcutan kell beadni. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halványsárga/halványbarna színűnek kell lennie, szemcse, pehely, részecske nélkül. Kevés fehér hab maradhat az injekciós üvegben, ez normális. Nem használható a LIFMIOR, ha a teljes pormennyiség nem oldódik fel 10 percen belül. Ha ez előfordul, kezdje újra egy másik injekciós üveggel.

A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „UTASÍTÁSOK A LIFMIOR INJEKCIÓ ELKÉSZÍTÉSÉRE ÉS BEADÁSÁRA”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/16/1165/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. február NN.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ} hónap NN.}

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGS GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZERELÉSÉÉRT FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Németország

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant, Hampshire
PO9 2NG
Nagy-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága

(CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Minden egyes tagállamban a forgalomba hozatalt megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyeztetni az adott tagállamban a hatáskörrel rendelkező hatósággal a végleges oktatási anyagot, amely az előretöltött injekciós toll helyes és biztonságos használatára vonatkozóan az információkat az összes olyan egészségügyi szakember számára, aki várhatóan felírja majd a készítményt, és egy betegeknek szóló figyelmeztető kártyát, ami a LIFMIOR-kezelésben részesülő betegeknek kerül átadásra.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagnak tartalmaznia kell a következő kulcsfontosságú elemeket:

- Oktatási útmutató, ami arra szolgál, hogy megkönnyítse a betegek megtanítását az előretöltött injekciós toll biztonságos használatára
- Egy tű-nélküli demonstrációs (bemutató) eszköz
- A betegek részére adandó oktatási anyagok

A betegeknek szóló figyelmeztető (információs) kártyának tartalmaznia kell a következő kulcsfontosságú elemeket a LIFMIOR-kezelésben részesülő betegek részére:

- Az opportunist fertőzések és a tuberkulózis (TBC) kockázata
- A pangásos szívelégtelenség kockázata

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEG - EU/1/16/1165/002-004

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok a LIFMIOR-ban:
Por: mannit, szacharóz, trometamol
Oldószer: injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

4 db injekciós üveg porral
4 db előretöltött fecskendő 1 ml oldószerrel
4 db rozsdamentes acél injekciós tű
4 db injekciós üveg feltét
8 db alkoholos törlőkendő

8 db injekciós üveg porral
8 db előretöltött fecskendő 1 ml oldószerrel
8 db rozsdamentes acél injekciós tű
8 db injekciós üveg feltét
16 db alkoholos törlőkendő

24 db injekciós üveg porral
24 db előretöltött fecskendő 1 ml oldószerrel
24 db rozsdamentes acél injekciós tű
24 db injekciós üveg feltét
48 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A LIFMIOR oldat elkészítését követően azonnali felhasználás javasolt (legfeljebb 6 órán belül).

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FELNEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

LIFMIOR 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE SZÖVEGE – EU/1/16/1165/002-004

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LIFMIOR 25 mg por injekcióhoz
etanercept
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGYSÉGRE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKE SZÖVEGE – EU/1/16/1165/002-004

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer LIFMIOR injekcióhoz
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGatra, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml injekcióhoz való víz

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEG – (25 mg előretöltött fecskendő) – EU/1/16/1165/005-007

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok a LIFMIOR-ban:
szacharóz, nátrium-klorid, L-arginin hidroklorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

4 db előretöltött fecskendő

4 db alkoholos törlőkendő

8 db előretöltött fecskendő

8 db alkoholos törlőkendő

24 db előretöltött fecskendő

24 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

Tartalmazza injekciózáshoz:

Az után adja be az oldatot, hogy az elérte a szobahőmérsékletet (15-30 perccel az után, hogy a terméket kivette a hűtőszekrényből).

Lassan injekciózza be, a bőrrel 45°-90°-ot bezáró szögben.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSÚTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. A GYÁRTÁSI TETEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

LIFMIOR 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE SZÖVEGE– (25 mg előretöltött fecskendő) –
EU/1/16/1165/005-007

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LIFMIOR 25 mg injekció
etanercept
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

25 mg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEG – (50 mg előretöltött fecskendő) – EU/1/16/1165/008-010

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok a LIFMIOR -ben:
Szacharóz, nátrium-klorid, L-arginin hidroklorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2 db előretöltött fecskendő
2 db alkoholos törlőkendő

4 db előretöltött fecskendő
4 db alkoholos törlőkendő

12 db előretöltött fecskendő
12 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

Tartalom az injekciózáshoz:

Az után adja be az oldatot, hogy az elérte a szobahőmérsékletet (15-30 perccel az után, hogy a terméket kivette a hűtőszekrényből).

Lassan injekciózza be, a bőrrel 45°-90°-ot bezáró szögben.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSÚTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TETEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

LIFMIOR 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE SZÖVEGE – (50 mg előretöltött fecskendő) –
EU/1/16/1165/008-010

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LIFMIOR 50 mg injekció
etanercept
Bőr alá történő beadásra

2. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEG – (50 mg előretöltött injekciós toll) – EU/1/16/1165/011-013

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok a LIFMIOR-ban:
Szacharóz, nátrium-klorid, L-arginin hidroklorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (MYCLIC)

2 db MYCLIC előretöltött injekciós toll
2 db alkoholos törülőkendő

4 db MYCLIC előretöltött injekciós toll
4 db alkoholos törülőkendő

12 db MYCLIC előretöltött injekciós toll
12 db alkoholos törülőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

Tapasztaljon injekciózáshoz:

Az után adja be az oldatot, hogy az elérte a szobahőmérsékletet (15-30 perccel az után, hogy a terméket kivette a hűtőszekrényből).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKSZÁRMÓK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÍPUS SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

LIFMIOR 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE SZÖVEGE – (50 mg előretöltött injekciós toll)
– EU/1/16/1165/011-013

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LIFMIOR 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept
Bőr alá történő beadásra

2. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

LIFMIOR előretöltött injekciós toll

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ SZÖVEG – (gyermekgyógyászati alkalmazásra) – EU/1/16/1165/001

1. A GYÓGYSZER NEVE

LIFMIOR 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekgyógyászati alkalmazásra
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg etanercept injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok a LIFMIOR-ban:
Por: mannit, szacharóz, trometamol
Oldószer: injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

4 db injekciós üveg porral
4 db előretöltött fecskendő 1 ml oldószerrel
4 db rozsdamentes acél injekciós tű
4 db injekciós üveg feltét
8 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

10 mg-os injekciós üveg olyan gyermekeknek, akiknek 10 mg-os vagy annál kisebb dózist rendelt az orvos. Kövesse az orvos utasítását!

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyetlen gyermeknél történő egyszeri alkalmazásra való, és minden megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A LIFMIOR oldat elkészítését követően azonnali felhasználás javasolt (legfeljebb 6 órán belül).

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTSÁGOK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1165/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. A FELALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

LIFMIOR 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE SZÖVEGE – (gyermekgyógyászati alkalmazásra) –
EU/1/16/1165/001

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LIFMIOR 10 mg por injekcióhoz
etanercept
Bőr alá történő beadásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKE SZÖVEGE - (gyermekgyógyászati alkalmazásra) – EU/1/16/1165/001

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer LIFMIOR injekcióhoz
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml injekcióhoz való víz

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

LIFMIOR 25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz etanercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, (mindkét oldalt), mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegtájékoztató adatlapot, mely fontos biztonságosági információkat tartalmaz. Ezeket Önnek tudnia kell, mielőtt LIFMIOR-kezelést kapna és amíg LIFMIOR-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

A betegtájékoztatóban található információkat az alábbi 7 fejezet tartalmazza:

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására (lásd a túloldalon)

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LIFMIOR olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladáskeltő fehérje hatását. Az etanercept csökkent bizonyos betegségek által kiváltott gyulladást.

A LIFMIOR közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladásban** (reumatoid arthritisz), **pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban**, súlyos, **a gerinc kis ízületeit érintő gyulladásban** (axiális spondiloarthritisz), ezen belül **a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladásban** (spondilitisz ankilopoetika) és közepesen súlyos vagy súlyos **pikkelysömörben** (pszoriázis) szenvedő felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) alkalmazható – minden esetben általában akkor, ha nem reagált kellőképpen más általánosan alkalmazott gyógyszerekre, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid arthritisz kezelésére a LIFMIOR-t leggyakrabban metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a LIFMIOR lassítja a reumatoid arthritisz által

okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő betegekben többszörös ízületi érintettség esetén a LIFMIOR javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket. Olyan betegek esetében, akiknek többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik vannak (pl. a kezek, csuklók és lábak), a LIFMIOR lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A LIFMIOR-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliarthritisz) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoarthritisz) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól.
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól.
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult arthritisz) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a LIFMIOR-t

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek allergiás az etanerceptre vagy a LIFMIOR bármely (6. pontban felsorolt) segédanyagára. Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- ha Ön vagy a gyermek esetében súlyos vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.
- ha Ön vagy a gyermek bármilyen fertőző betegségben szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LIFMIOR alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- **Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás:** Ha Önnél vagy a gyermeknél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, orvosa fokozottan ellenőrizheti a LIFMIOR-kezelést.
- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapota van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa orvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal értesítse orvosát. Orvosa dönthet úgy, hogy miután Ön vagy gyermeke befejezi a LIFMIOR-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.

- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel LIFMIOR-ral kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a beteginformációs adatlapra. Nagyon fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön vagy gyermeke korábban bármikor már szenvedett tuberkulózisban, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitis B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a LIFMIOR-kezelés okozhatja a hepatitisz B újbóli aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a LIFMIOR alkalmazását.
- **Hepatitis C:** Mondja el orvosának, ha Önnek vagy gyermekének hepatitis C fertőzése van. Lehetséges, hogy orvosa figyelemmel kívánja kísérni a LIFMIOR-kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság esetén azonnal forduljon orvoshoz. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amelyek a LIFMIOR-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** Orvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás, vagy transzverz myelitisz (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a LIFMIOR-kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van, mert a LIFMIOR-t ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Rák:** Tájékoztassa orvosát, mielőtt LIFMIOR-t kapna, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rákos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rákos megbetegedés kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t vagy a LIFMIOR-ral meggyógyuló módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rákos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány LIFMIOR-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedései alakultak ki. Tájékoztassa orvosát, ha Önnél vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki, vagy bőrkinövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Alkoholizmus:** A LIFMIOR nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Kérjük, tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Orvosa dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a LIFMIOR alkalmazása alatt.

Gyermekek és serdülők

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható

poliovírus vakcina, nem alkalmazható a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

- **Gyulladásos bélbetegség:** Gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során gyulladásos bélbetegség fordult elő. Értesítse orvosát, ha gyermekénél hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testtömegcsökkenés vagy véres széklet jelentkezik.

A LIFMIOR általában nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a LIFMIOR

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az anakinát, abataceptet vagy szulfaszalazint), beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ön vagy a gyermek nem alkalmazhat olyan gyógyszert a LIFMIOR-ral együtt, mely anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaz.

Terhesség és szoptatás

A LIFMIOR terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen szükséges. Forduljon kezelőorvosához, ha terhes lett, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha Ön a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több születési rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem etanerceptet, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett születési rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályszerűség. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a születési rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot. Fontos, hogy mielőtt a csecsemő bármilyen oltást kapna, tájékoztassák a csecsemő orvosait és az egészségügyi szakembereket a terhesség alatti LIFMIOR-kezelésről (további információért lásd a „Védőoltások” című részt a 2. pontban).

A LIFMIOR-kezelésben részesülő nőknek nem szabad szoptatniuk, mivel a LIFMIOR kiválasztódik az emberi anyatejbe.

A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LIFMIOR alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a LIFMIOR hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Adagolás felnőtt betegek esetén (18 éves kor vagy a fölött)

Reumatoid arthritisz, pszoriázisos ízületi gyulladás és aksziális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz ankilopoetika

A szokásos adag heti 2 alkalommal 25 mg vagy heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva. Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő LIFMIOR adagolási gyakoriságot is.

Plakkos pikkelysömör

A szokásos adag heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg. Heti kétszeri 50 mg-os adagolási rend is választható, legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a LIFMIOR-t használnia, és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a LIFMIOR 12 hetet követően sem javít az Ön állapotán, orvosa az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők részére javasolt terápiás adag nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat. A kezelőorvos részletes utasításokkal fogja Önt ellátni a megfelelő adag előkészítését és a beadandó mennyiség meghatározását illetően.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társuló más ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól a szokásos adag 0,4 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 25 mg) LIFMIOR hetente kétszer adva, vagy 0,8 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 50 mg) hetente egyszer adva.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknél 6 éves kortól a szokásos adag 0,8 mg testtömegkilogrammonként (legfeljebb 50 mg), és hetente egyszer kell beadni. Ha a LIFMIOR nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, orvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A beadás menete

A LIFMIOR-t injekció segítségével a bőr alá kell beadni (szubkután injekcióval).

A LIFMIOR étellel vagy itallal egyidejűleg vagy azok nélkül is alkalmazható

A port beadás előtt fel kell oldani. **A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutató a betegájékoztató 7. pontjában található, „Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására”.** Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze a LIFMIOR oldatot.

Ajánlottos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a LIFMIOR beadása.

Ha az előírtnál több LIFMIOR-t alkalmazott

Ha nagyobb adag LIFMIOR-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig legyen magánál a kérdéses gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a LIFMIOR-t

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott napokon. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni a LIFMIOR injekciót,

amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a LIFMIOR alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több LIFMIOR-t. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

- Nyelési vagy légzési nehézségek.
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata.
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés.
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban mivel a fenti tünetek bármelyike a LIFMIOR-re való allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, ön vagy a gyermek sürgős orvosi ellátásra szorul.

- Súlyos **fertőző betegségekre** utaló jelek, mint pl. magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom.
- **Vérképzőszervi betegségekre** utaló jelek, mint pl. vérzés, véraláfutás vagy sápadtság.
- **Idegrendszeri betegségekre** utaló jelek, mint pl. zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége.
- A **szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint pl. fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe.
- **Rákos megbetegedések jelei:** A rákos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rákos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, dudorok a bőrön vagy bőrkinövés.
- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint pl. fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar.
- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint pl. testtömeg változások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség.
- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (némelyik ritkán akár halálos is lehet). Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

A LIFMIOR ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra.

- **Nagyon gyakori** (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet):
Fertőzések (többek között nátha, melléküreg-gyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat). Az injekció helyén kialakuló reakciók (ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran). Némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová korábban kapott injekciót.
- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Allergiás reakciók; bőrkiütés; láz; viszketés; saját, normális szövet elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése.
- **Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőralatti fertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejtszám; alacsony vérlemezkesszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknek az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik).
- **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rákos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség új előfordulása; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz, a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknek ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknek a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik).
- **Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a csontvelőben zajló vérképzés csökkenése.
- **Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg): Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása, a dermatomiozitisznek (bőrkiütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A LIFMIOR legfeljebb 25°C hőmérsékleten egyetlen alkalommal, legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a LIFMIOR-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a LIFMIOR-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több, mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 4 hét).

A LIFMIOR oldat elkészítését követően azonnali felhasználás javasolt. A készítmény mindazonáltal legfeljebb 25°C hőmérsékleten történő tárolás esetén maximum 6 órán keresztül stabil marad.

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha az oldat nem tiszta, vagy részecskéket tartalmaz. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halvány-sárgának/halványbarnának kell lennie, szemcse, pehely, részecske nélkül.

Gondoskodjon minden olyan LIFMIOR oldat szakszerű megsemmisítéséről, amelyet 6 órán belül nem adott be.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. Csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LIFMIOR?

A LIFMIOR hatóanyaga az etanercept. Egy LIFMIOR 25 mg injekciós üveg 25 mg etanerceptet tartalmaz.

Segédanyagok:

Por: mannit (E421), szacharóz és trometamol

Oldószer: injekcióhoz való víz

Milyen a LIFMIOR külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A LIFMIOR 25 mg fehér por formájában kerül forgalomba, az oldatos injekció (por injekcióhoz) elkészítésére szolgáló oldószerrel együtt. Minden csomag 4 db, 8 db vagy 24 db egyadagos porinjekciós üveget; 4 db, 8 db vagy 24 db vízzel előretöltött fecskendő; 4 db, 8 db vagy 24 db tűt; 4 db, 8 db vagy 24 db injekciós üveg feltétet és 8 db, 16 db vagy 48 db, a beadás helyét fertőtlenítő alkoholos törülközőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Nagy-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κυπρος
ΠFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)20 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Ул. "Св. Кирил" 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

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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)9 420 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására

Ez a fejezet az alábbi alfejezeteket tartalmazza:

- a. Bevezetés
- b. Előkészületek az injekció beadásához
- c. A LIFMIOR injekció elkészítése
- d. Az oldószer hozzáadása
- e. A LIFMIOR oldat kiszívása az injekciós üvegből
- f. A tű felhelyezése a fecskendőre
- g. A beadás helyének kiválasztása
- h. A beadás helyének előkészítése és a LIFMIOR oldat beadása
- i. Az eszközök sorsa

a. Bevezetés

A következő utasítások elmagyarázzák a LIFMIOR injekció elkészítésének és beadásának módját. Kérjük, hogy olvassa el figyelmesen az utasításokat, és kövesse azokat lépésről lépésre. Orvosa vagy annak asszisztense segíteni fog Önnek a saját magának vagy egy gyermeknek adott injekció beadási technikájának elsajátításában. Ne alkalmazza az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy érti az injekció elkészítésének és beadásának módját.

Az injekciót ne keverje más gyógyszerrel.

b. Előkészületek az injekció beadásához

- Alaposan mosson kezet!
- Keressen egy tiszta, jól megvilágított, sík munkafelületet.
- A tálcának az alább felsoroltakat kell tartalmaznia. (Ha valami hiányzik a listáról, akkor ne használja fel a többi sem, hanem értesítse gyógyszerészét). Csak a felsorolt tartozékokat használja. **NE használjon** más fecskendőt!
1 db LIFMIOR injekciós üveg
1 db előretöltött fecskendő, ami átlátszó, szintelen folyadékot tartalmaz (injekcióhoz való víz)
1 db injekciós tű
1 db injekciós üveg-adapter
2 db alkoholos törlőkendő
- Ellenőrizze a lejáratí időt mind a LIFMIOR injekciós üvegen, mind az injekcióhoz való víz címkéjén. A megadott időpont után egyiket sem szabad felhasználni.

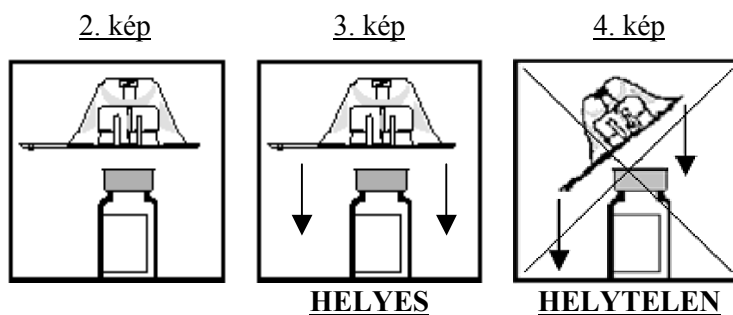
c. A LIFMIOR injekció elkészítése

- Távolítsa el a tálca tartalmát.
Távolítsa el a műanyag védőkorongot az injekciós üvegről (lásd 1. kép). A szürke dugót, illetve az alumínium kupakot, ami az injekciós üveg tetejét körbeveszi, **NEM szabad** eltávolítani.

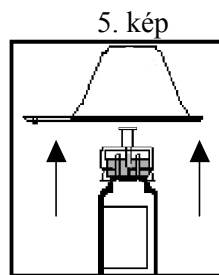
1. kép



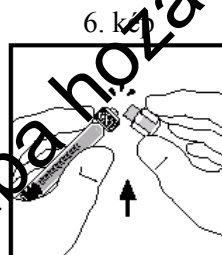
- A LIFMIOR injekciós üveg szürke dugójának megtisztításához használjon új alkoholos törlőkendőt, a dugóhoz pedig a továbbiakban ne érjen a kezével, és vigyázzon, hogy a dugó se érjen hozzá semmihez.
- Az injekciós üveget állítva helyezze tiszta, sík felületre.
- Távolítsa el a papír hátlaprészt az injekciós üveg feltét csomagolásáról.
Hagyja még a feltétet a műanyag csomagolásban, és úgy helyezze a LIFMIOR injekciós üveg tetejére, hogy az injekciós üveg feltét a dugó tetején található domború kör közepére kerüljön (lásd 2. kép).
- Egyik kezével szorítsa oda erősen az injekciós üveget egy sík felülethez. A másik kezével **EGYENESEN, SZOROSAN NYOMJA RÁ** a csomagban lévő feltétet, míg azt nem érzi, hogy a feltétben lévő tű áthatol az injekciós üveg gumidugóján, valamint **AMÍG NEM ÉRZI ÉS NEM HALLJA, HOGY A FELTÉT RÁZÁRÓDOTT A KARIMÁRA** (lásd 3. kép). **NE NYOMJA** a feltétet ferdén (lásd 4. kép). Fontos, hogy az injekciós üveg feltét teljesen áthatoljon az üveg gumidugóján.



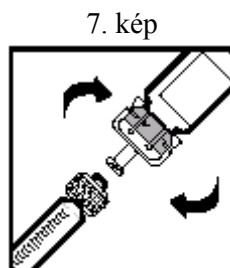
- Egyik kezében az injekciós üveget tartva, a másikkal vegye le a feltétről a műanyag csomagolást (lásd 5. kép).



- A fehér kupakon lévő perforáció mentén törje le és távolítsa el a fecskendő végéről a védőburkolatot. Ehhez tartsa a kezében a fehér kupak nyakát egészen addig, amíg a másik kezével a fehér kupak végét meg nem fogja, majd hajlítsa azt le és fel, míg le nem törik (lásd 6. kép). **NE távolítsa el a fehér nyakat, ami a fecskendőn maradt.**



- Ne használja a fecskendőt, ha a perforáció sérült. Bontson ki egy új adagot tartalmazó tálcát.
- A fecskendő üveghengerét (nem a fehér nyakát) az egyik kezében, és az injekciós üveg feltétet (nem az injekciós üveget) a másikkban tartva csatlakoztassa a fecskendőt az injekciós üveg feltétéhez úgy, hogy a fecskendő hegyét behelyezi a feltét nyílásába, majd a fecskendőt az óramutató járásának megfelelő irányba mozgatva teljesen belecsavarja a feltétbe (lásd 7. kép).

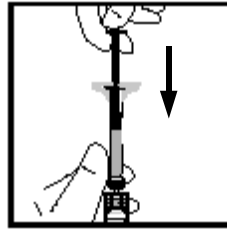


d. Az oldószer hozzáadása

- Miközben az injekciós üveget álló helyzetben tartja egy sík felületen, **NAGYON LASSAN** nyomja be teljesen a fecskendő dugattyúját, és fecskendezze be az összes oldószert az injekciós üvegbe. Ezzel megakadályozható a habosodás (vagyis a nagyszámú buborék képződése) (lásd 8. kép).

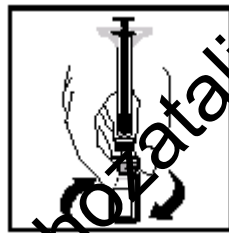
- Miután az oldószert hozzáadta a LIFMIOR-hez, előfordulhat, hogy a fecskendő dugattyúja magától kilöködik. Ez egy természetes folyamat és az injekciós üvegben lévő magasabb nyomás következménye.

8. kép



- Miközben a fecskendő még az injekciós üveghez van rögzítve, finom mozdulatokkal néhányszor mozgassa körkörösén az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik (lásd 9. kép). **NE rázza** az injekciós üveget. Várjon, amíg az összes por feloldódik (ez általában kevesebb, mint 10 percet vesz igénybe). Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halványsárgának/halványbarnának kell lennie, szemcse, pehely, részecske nélkül. Kevés fehér hab maradhat az injekciós üvegben, ez normális. **NE használja** a LIFMIOR-t, ha a teljes pormennyiség nem oldódik fel 10 percen belül. Ilyenkor kezdje újra egy másik tálcával.

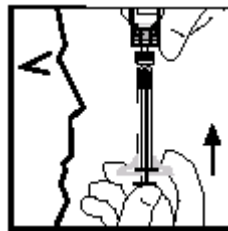
9. kép



e. A LIFMIOR oldat kiszívása az injekciós üvegből

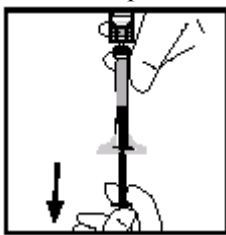
- Miközben a fecskendő még csatlakoztatva van az injekciós üveghez és az injekciós üveg feltéthez, emelje a lefelé tartó injekciós üveget szemmagasságba. Nyomja be teljesen a fecskendő dugattyúját (lásd 10. kép).

10. kép



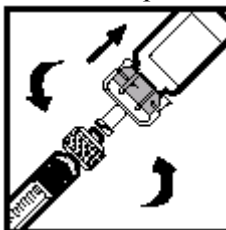
Azután lassan húzza a fecskendő dugattyúját vissza úgy, hogy a folyadék az injekciós üvegből a fecskendőbe kerüljön (lásd 11. kép). Felnőtt betegeknél az oldat teljes mennyiségét ki kell szívni. Gyermekes esetében csak a folyadék egy részét kell felszívni, a kezelőorvos utasításainak megfelelően. Miután felszívta az injekciós üvegből a LIFMIOR-t, a fecskendőben lehet néhány légbuborék. Emiatt ne aggódjon, ezeket egy későbbi lépésben majd eltávolítja a fecskendőből.

11. kép



- Az injekciós üveg tetejét lefelé tartva az óramutató járásával ellentétes irányban csavarja le a fecskendőt a feltétről (lásd 12. kép).

12. kép



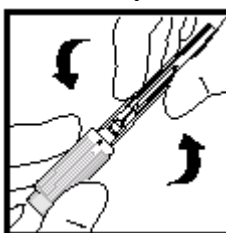
- A töltött fecskendőt tegye le egy tiszta, sík felületre. Győződjön meg arról, hogy a fecskendő vége semmihez nem ér hozzá. Vigyázzon, hogy ne nyomja meg a dugattyút.

(Megjegyzés: a fenti folyamatot követően előfordulhat, hogy egy kis oldat marad az injekciós üvegben. Ez normális.)

f. A tű felhelyezése a fecskendőre

- A tű műanyag tartóban van, hogy megőrizze sterilitását.
- Ahhoz, hogy kinyissa a műanyag tartót, fogja egyik kezébe annak rövid, széles végét. Másik kezével fogja meg a tűtartó másik, hosszabbik végét.
- A hosszabbik vég fel-le történő hajlítgatásával feltörheti a zárókupakot (lásd 13. kép).

13. kép



- Ha feltörte a zárókupakot, távolítsa el a műanyag tok rövid, széles végét.
A tű a csomagolás hosszabbik végében marad.

Egyik kezében a tűtartóban lévő tűt fogva vegye másik kezébe a fecskendőt, és dugja a fecskendő végét a tű nyílásába.

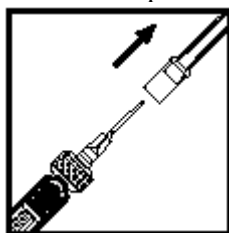
- Fordítsa el a fecskendőt az óramutató járásával megegyező irányba, míg a tű rá nem szorul (lásd 14. kép).

14. kép



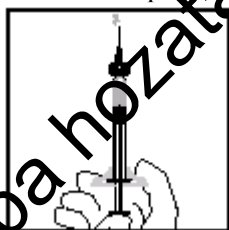
- A tűvédőt vegye le a fecskendőről egy határozott, egyenes irányú húzással, vigyázva, hogy ne érintse meg az injekciós tűt, és az se érjen hozzá semmilyen felülethez (lásd 15. kép). Vigyázzon, hogy a tűvédőt ne hajlítsa vagy csavarja az eltávolítás során, hogy a tű ne sérüljön.

15. kép



- A fecskendő tűs végét felfelé tartva nyomja be lassan a dugattyút, míg az összes levegőbuborék el nem távozik (lásd 16. kép).

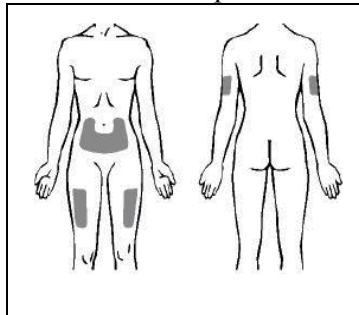
16. kép



g. A beadás helyének kiválasztása

- Az alábbi három beadási hely javasolt a LIFMIOR injekciózáshoz: (1) a combközép elülső része, (2) a has, kivéve közvetlenül a köldök körül lévő 5 centiméteres területet, (3) a felkar külső része (lásd 17. kép). Amennyiben saját magának adja be az injekciót, nem szabad a felkar külső részét használnia.

17. kép

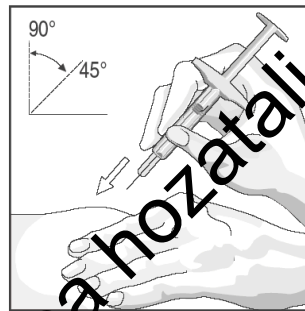


- Minden injekciót más-más helyre kell beadni. Az új injekció helye legalább 3 cm távolságra legyen a korábban beadott injekció helyétől. Ne adjon injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, piros vagy kemény. Kerülje azokat a felületeket, melyeken hegek vagy a bőr megnyúlását jelző világos csíkok vannak. (Segítségére lehet, ha a korábbi injekciózási helyekről feljegyzéseket készít).
- Amennyiben Ön vagy a gyermek pikkelysömörben szenved, meg kell próbálnia elkerülni, hogy közvetlenül kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló bőrfelületbe („pikkelysömörös bőrelváltozások”) adja az injekciót.

h. A beadás helyének előkészítése és a LIFMIOR oldat beadása

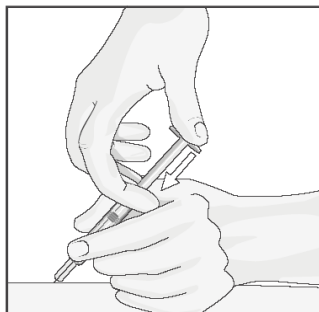
- Egy alkoholos törlőkendővel körkörös mozdulatokkal dörzsölje le a helyet, ahová be kívánja adni a LIFMIOR injekciót. Ehhez a területhez a továbbiakban az injekció beadásáig **NE** érjen hozzá.
- Amikor az előbbieken megtisztított bőrfelület megszáradt, egyik kezével finoman csipje azt össze, és tartsa erősen. A másik kezében lévő fecskendőt tartsa a bőrfelületre úgy, mint egy ceruzát.
- Gyors, határozott mozdulattal nyomja teljesen a tűt 45° és 90° közötti szögben a bőrbe (lásd 18. kép). Ki fogja tapasztalni, melyik az a szög, ami a legkevésbé kelleni jelen Önnek vagy a gyermeknek. Legyen óvatos, ne nyomja a tűt a bőrbe túl lassan vagy nagy erővel.

18. kép



- Amikor a tűt teljesen benyomta a bőrbe, engedje el a bőrt, amit összefogva tart. A szabad kezével fogja a fecskendőt a hegyéhez közel, hogy stabilan tarthassa. Ezután nyomja be a dugattyút úgy, hogy az oldat teljes mennyiségét **lassú**, egyenletes tempóban fecskendezze be (lásd 19. kép).

19. kép



- Ha a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy végig azonos szögben maradjon.
- 10 másodpercig tartson egy vattát az injekció helyén. Enyhén vérezhet. **NE dörzsölje** az injekció beadási helyét. Ha szükséges, ragassza le.

i. **Az eszközök sorsa**

- A fecskendőt és a tűt **SOHA** nem szabad még egyszer felhasználni! A tű és a fecskendő szakszerű megsemmisítését illetően kövesse kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerész utasításait.

Ha bármilyen további kérdése van, forduljon a LIFMIOR használatában járatos orvoshoz, asszisztenshez vagy gyógyszerészhez.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

LIFMIOR 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

LIFMIOR 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, (mindkét oldalt), mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegtájékoztató adatlapot, mely fontos biztonságossági információkat tartalmaz. Ezeket Önnek tudnia kell, mielőtt LIFMIOR-kezelést kapna és amíg LIFMIOR-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához/gyógyszerészéhez vagy gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa arról kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

A betegtájékoztatóban található információkat az alábbi 7 fejezet tartalmazza:

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások a LIFMIOR-injekció elkészítésére és beadására (lásd a túloldalon)

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LIFMIOR olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladások keltő fehérje hatását. A LIFMIOR csökkent bizonyos betegségek által kiváltott gyulladásokat.

A LIFMIOR közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladásban** (reumatoid arthritis), **pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban**, súlyos, **a gerinc kis ízületeit érintő gyulladásban** (aksziális spondiloarthritis), ezen belül **a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladásban** (spondilitisz ankilopoetika) és közepesen súlyos vagy súlyos **pikkelysömörben** (pszoriázis) szenvedő felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) alkalmazható – minden esetben általában akkor, ha nem reagált kellőképpen más, általánosan alkalmazott gyógyszerekre, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid arthritis kezelésére a LIFMIOR-t leggyakrabban metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a LIFMIOR lassítja a reumatoid arthritis által

okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő betegekben többszörös ízületi érintettség esetén a LIFMIOR javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket. Olyan betegek esetében, akiknek többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik vannak (pl. a kezek, csuklók és lábak), a LIFMIOR lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A LIFMIOR-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliartitisz) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoartitisz) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól.
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól.
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult artritisz) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazásáról

Ne alkalmazza a LIFMIOR-t

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek allergiás az etanerceptre vagy a LIFMIOR bármely (6. pontban felsorolt) segédanyagára. Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- ha Ön vagy a gyermek esetében súlyos vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.
- ha Ön vagy a gyermek bármilyen fertőző betegségben szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LIFMIOR alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.

Fertőző betegségek/műtési beavatkozás: Ha Önnél vagy a gyermekénél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtési beavatkozás előtt áll, orvosa fokozottan ellenőrizheti a LIFMIOR-kezelést.

- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapota van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa orvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal értesítse orvosát. Orvosa dönthet úgy, hogy miután Ön vagy

gyermek befejezi a LIFMIOR-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.

- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel LIFMIOR-ral kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a beteginformációs adatlapra. Nagyon fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön vagy gyermeke korábban bármikor már szenvedett tuberkulózisban, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitis B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a LIFMIOR-kezelés okozhatja a hepatitisz B vírus aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a LIFMIOR alkalmazását.
- **Hepatitis C:** Mondja el orvosának, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz C fertőzése van. Lehetséges, hogy orvosa figyelemmel kívánja kísérni a LIFMIOR-kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság esetén azonnal forduljon orvoshoz. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a LIFMIOR-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** Orvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás, vagy transzverzális myelitisze (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a LIFMIOR-kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van, mert a LIFMIOR-t ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Rák:** Tájékoztassa orvosát, mielőtt LIFMIOR-t kapna, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rákos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rákos megbetegedés kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t vagy a LIFMIOR-ral megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rákos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány LIFMIOR-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedései alakultak ki. Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki, vagy bőrkinövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Latex:** A tűvédő gumisapka latexből (száraz, természetes gumiból) készült. Értesítse orvosát, mielőtt a LIFMIOR-t alkalmazza, ha a tűvédőt olyan személy fogja megfogni, vagy a LIFMIOR-t olyan betegnek adják, aki ismertén vagy feltételezhetően túlérzékeny (allergiás) a latexre.
Alkoholizmus: A LIFMIOR nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Kérjük, tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Orvosa

dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a LIFMIOR alkalmazása alatt.

Gyermekek és serdülők

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.
- **Gyulladásos bélbetegség:** Gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során gyulladásos bélbetegség fordult elő. Értesítse orvosát, ha gyermekénél hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testtömegcsökkenés vagy véres széklet jelentkezik.

A LIFMIOR általában nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a LIFMIOR

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az anakinrát, abataceptet vagy szulfaszalazint), beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ön vagy a gyermek nem alkalmazhat olyan gyógyszert a LIFMIOR-ral együtt, mely anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaz.

Terhesség és szoptatás

A LIFMIOR terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen szükséges. Forduljon kezelőorvosához, ha terhes lett, illetve ha fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha Ön a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több születési rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem etanerceptet, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett születési rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályzatosság. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a születési rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot. Fontos, hogy mielőtt a csecsemő bármilyen oltást kapna, tájékoztassák a csecsemő orvosait és az egészségügyi szakembereket a terhesség alatti LIFMIOR-kezelésről (további információért lásd a „Védőoltások” című rész 2.2 pontban).

A LIFMIOR-kezelésben részesülő nőknek nem szabad szoptatniuk, mivel a LIFMIOR kiválasztódik az anyai anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LIFMIOR alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a LIFMIOR hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az előretöltött fecskendő 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kapható.

Adagolás felnőtt betegek esetén (18 éves kor vagy a fölött)

Reumatoid arthritisz, pszoriázisos ízületi gyulladás és aksziális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz ankilopoetika

A szokásos adag heti 2 alkalommal 25 mg vagy heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva. Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő LIFMIOR adagolási gyakoriságot is.

Plakkos pikkelysömör

A szokásos adag heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg. Heti kétszeri 50 mg-os adagolási mód is választható, legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a LIFMIOR-t használnia és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a LIFMIOR 12 hetet követően sem javít az Ön állapotán, orvosa az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők részére javasolt terápiás adag nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat. A kezelőorvos határozza meg és rendeli a gyermek számára megfelelő hatáserősségű (10 mg, 25 mg vagy 50 mg) LIFMIOR-t.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával kísért reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól a szokásos adag 0,4 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 25 mg) LIFMIOR hetente kétszer adva, vagy 0,8 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 50 mg) hetente egyszer adva.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknél 6 éves kortól a szokásos adag 0,8 mg testtömegkilogrammonként (legfeljebb 50 mg), és hetente egyszer kell beadni. Ha a LIFMIOR nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, orvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A kezelőorvos részletes utasításokkal fogja Önt ellátni a megfelelő adag előkészítését és a beadandó mennyiség meghatározását illetően.

A beadás módja

A LIFMIOR-t injekció segítségével a bőr alá kell beadni (szubkután injekcióval).

A LIFMIOR étellel vagy itallal egyidejűleg vagy azok nélkül is alkalmazható.

A LIFMIOR injekció beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztató 7. pontjában található, „Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására”. Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze a LIFMIOR oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a LIFMIOR beadása.

Ha az előírtnál több LIFMIOR-t alkalmazott

Ha nagyobb adag LIFMIOR-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig legyen magánál a kérdéses gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a LIFMIOR-t

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott napokon. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni a LIFMIOR injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a LIFMIOR alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több LIFMIOR-t. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

- Nyelési vagy légzési nehézségek.
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata.
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés.
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban, mivel a fenti tünetek bármelyike a LIFMIOR-re való allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, Ön vagy a gyermek sürgős orvosi ellátásra szorul.

- Súlyos **fertőző betegségekre** utaló jelek, mint pl. magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom.
 - Vétekezőszervi **betegségekre** utaló jelek, mint pl. vérzés, véraláfutás vagy sápadtság.
 - Idegrendszeri **betegségekre** utaló jelek, mint pl. zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége.
- A **szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint pl. fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe.
- **Rákos megbetegedések jelei:** A rákos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rákos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, dudorok a bőrön vagy bőrkínövés.
 - Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint pl. fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar.

- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint pl. testtömegváltozások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség.
- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (néhány ritkán akár halálos is lehet). Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

A LIFMIOR ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra.

- **Nagyon gyakori** (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet):
Fertőzések (többek között nátha, melléküreg-gyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat). Az injekció helyén kialakuló reakciók (ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran). Némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová korábban kapott injekciót.
- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Allergiás reakciók; láz; bőrkiütés; viszketés; saját, normális szövetek elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése.
- **Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőralfertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejt szám; alacsony vérlemezkeszám; bőrreakciók (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő pontok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis újonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása; a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknek az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik).
- **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rákos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség új előfordulása; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; helioide reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknek ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknek a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik).
- **Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a csontvelőben zajló vérképzés csökkenése.
- **Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg): Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág

aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása, a dermatomiozitisznek (bőrkiütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő tartsa a dobozában.

Miután kivette a fecskendőt a hűtőből, **várjon körülbelül 15-30 percet, és hagyja, hogy a fecskendőben lévő LIFMIOR oldat szobahőmérsékletre melegedjen**. Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A LIFMIOR legfeljebb 25°C hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a LIFMIOR-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a LIFMIOR-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több, mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 4 hét).

Vizsgálja meg a fecskendőben lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga/halványbarna színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszcskéket. Ez a megjelenés normálisnak számít a LIFMIOR esetén. Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírtól eltérő részecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészéhez.

Gondoskodjon minden olyan LIFMIOR oldat szakszerű megsemmisítéséről, amelyet 6 órán belül nem adott be.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LIFMIOR?

25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A LIFMIOR hatóanyaga az etanercept. Egy előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz, ami 25 mg etanerceptet biztosít.

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A LIFMIOR hatóanyaga az etanercept. Egy előretöltött fecskendő 1,0 ml oldatot tartalmaz, ami 50 mg etanerceptet biztosít.

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-klorid, L-arginin hidroklorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát és dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, valamint injekcióhoz való víz.

Milyen a LIFMIOR külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A LIFMIOR előretöltött fecskendő formájában kerül forgalomba, amely átlátszó, színtelen vagy halványsárga/halványbarna oldatot (oldatos injekció) tartalmaz. Minden csomag 4 db, 8 db vagy 24 db előretöltött fecskendőt, és 4 db, 8 db vagy 24 db, a beadás helyét fertőtlenítő alkoholos törlőkendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A LIFMIOR előretöltött fecskendő formájában kerül forgalomba, amely átlátszó, színtelen vagy halványsárga/halványbarna oldatot (oldatos injekció) tartalmaz. Minden csomag 2 db, 4 db vagy 12 db előretöltött fecskendőt, és 2 db, 4 db vagy 12 db, a beadás helyét fertőtlenítő alkoholos törlőkendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Nagy-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

A leírásanyaghoz kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 62 283 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 67035775

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 0

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 22 362 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 (0)21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására

Ez a fejezet az alábbi alfejezeteket tartalmazza:

Bevezetés

1. lépés: Előkészületek az injekció beadásához
2. lépés: A beadás helyének kiválasztása
3. lépés: A LIFMIOR oldat beadása
4. lépés: Az eszközök sorsa

Bevezetés

A következő utasítások elmagyarázzák a LIFMIOR injekció elkészítésének és beadásának módját. Kérjük, hogy olvassa el figyelmesen az utasításokat és kövesse azokat lépésről lépésre. Orvosa vagy annak asszisztense segíteni fog Önnek a saját magának vagy gyermekének adott injekció beadási technikájának elsajátításában. Ne alkalmazza az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy érti az injekció elkészítésének és beadásának módját.

Az injekciót ne keverje más gyógyszerrel.

1. lépés: Előkészületek az injekció beadásához

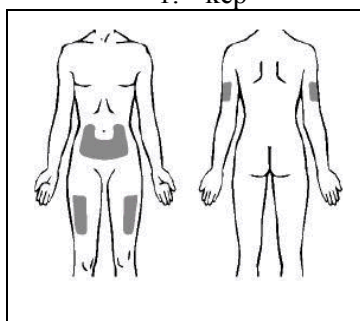
1. Keressen egy tiszta, jól megvilágított, sík munkafelületet.
2. Vegye ki a hűtőszekrényből, és helyezze sík felületre az előretöltött fecskendőket tartalmazó LIFMIOR dobozt. Az egyik felső saroktól kiindulva húzza le a papírborítást a tálca tetejéről és oldalairól. Vegyen ki egy darab előretöltött fecskendőt és egy darab alkoholos törlőkendőt, és helyezze őket a munkafelületre. Ne rázza föl a LIFMIOR előretöltött fecskendőt. Hajtsa vissza a papírborítást a tálcára, és a megmaradt előretöltött fecskendőket tartalmazó dobozt tegye vissza a hűtőbe. A LIFMIOR tárolására vonatkozó információkért kérjük, nézze meg az 5. pontot. Ha a tárolással kapcsolatban bármilyen kérdése felmerül, további útmutatásért kérjük, keresse fel orvosát, a nővért vagy a gyógyszerészt.
3. **Hagyja, hogy 15-30 perc alatt a fecskendőben lévő LIFMIOR oldat szobahőmérsékletre melegedjen.** A tűvédő sapkát **NEM szabad** eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött fecskendő el nem éri a szobahőmérsékletet. Semmilyen más módszerrel ne próbálja meg felmelegíteni a LIFMIOR oldatot (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
4. Gyűjtsön össze minden olyan további kelléket, melyekre az injekció beadásához szüksége lesz. Beleértve a LIFMIOR dobozában található alkoholos törlőkendőt és a vattacsomót vagy gézt.
5. Szappannal, meleg vízzel mosson kezet.
6. Vizsgálja meg a fecskendőben lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak és színtelennek vagy halvány Sárgának/halványbarnának kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszecskeket. Ez a megjelenés normálisnak számít a LIFMIOR esetén. Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros vagy a fent leírttól eltérő részecskéket

tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészához.

2. lépés: A beadás helyének kiválasztása

1. Az alábbi három beadási hely javasolt a LIFMIOR előretöltött fecskendővel történő injekciózáshoz: (1) a combközép elülső része; (2) a has, kivéve közvetlenül a köldök körül lévő 5 centiméteres terület és (3) a felkar külső része (lásd 1. kép). Amennyiben saját magának adja be az injekciót, nem szabad a felkar külső részét használnia.

1. kép



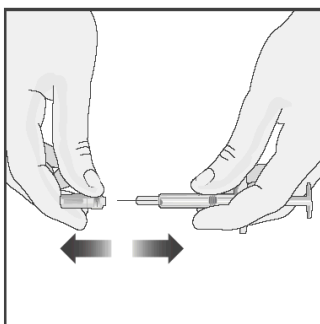
2. Minden injekciót más-más helyre kell beadni. Az új injekció helye legalább 3 cm távolságra legyen a korábban beadott injekció helyétől. Ne adjon injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, piros vagy kemény. Kerülje azokat a felületeket, melyeken hegek vagy a bőr megnyúlását jelző világos csíkok vannak. (Segítségére lehet, ha a korábbi injekciós helyekről feljegyzéseket készít).
3. Amennyiben Ön vagy a gyermek pikkelysömörben szenved, meg kell próbálnia elkerülni, hogy közvetlenül kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló bőrfelületbe („pikkelysömörös bőrelváltozások”) adjon injekciót.

3. lépés: A LIFMIOR oldat beadása

1. Az alkoholos törlőkendővel körkörös mozdulatokkal dörzsölje le a helyet, ahová be kívánja adni a LIFMIOR injekciót. Ehhez a területhez a továbbiakban az injekció beadásáig **NE érjen** hozzá.
2. Vegye föl az előretöltött fecskendőt a sík munkafelületről. Határozott húzó mozdulattal távolítsa el a tűvédő sapkát a fecskendőről (lásd 2. kép). **A tű sérülésének elkerülése érdekében óvatosan távolítsa el a sapkát úgy, hogy ne hajlítsa vagy csavarja azt meg.**

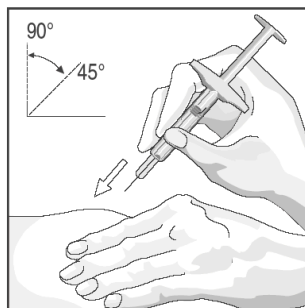
Amikor leveszi a tűvédő sapkát, előfordulhat, hogy egy folyadékcsepp van a tű végén, ez normális. Ne érjen hozzá a tűhöz, és vigyázzon, hogy a tű se érjen hozzá semmihez. Ne érjen hozzá vagy ne ütögesse a dugattyút. Ez ugyanis a folyadék kicsurgását okozhatja.

2. kép



3. Amikor az előbbieken megtisztított bőrfelület megszáradt, egyik kezével finoman csípje azt össze, és tartsa erősen. A másik kezében lévő fecskendőt tartsa a bőrfelületre úgy, mint egy ceruzát.
4. Gyors, hirtelen mozdulattal nyomja teljesen a tűt 45° és 90° közötti szögben a bőrbe (lásd 3. kép). Ki fogja tapasztalni, melyik az a szög, ami a legkevésbé kellemetlen Önnek vagy gyermekének. Legyen óvatos, ne nyomja a tűt a bőrbe túl lassan vagy nagy erővel.

3. kép



5. Amikor a tűt teljesen benyomta a bőrbe, engedje el a bőrt, amit összefogva tart. A szabad kezével fogja a fecskendőt a hegyéhez közel, hogy stabilan tarthassa. Hirtelen nyomja be a dugattyút úgy, hogy az oldat teljes mennyiségét **lassú**, egyenletes tempóban fecskendezze be (lásd 4. kép).

4. kép



6. Amikor a fecskendő kész, húzza ki a tűt a bőrből, vigyázva arra, hogy ugyanolyan szögben tartsa, ahogy beszűtötte. Az injekció beadási helye enyhén verezhet. 10 másodpercig tartson egy vattát vagy gézdarabot az injekció helyén. Ne dörzsölje az injekció beadási helyét. Ha szükséges, ragassza le.

4. lépés: Az eszközök sorsa

Az előretisztított fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál. A fecskendőt és a tűt **SOHA** nem szabad még egyszer felhasználni! A tűre **SOHA** ne rakja vissza a védőkupakot. A tű és a fecskendő szakszerű megsemmisítését illetően kövesse kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerész utasításait.

Ha bármilyen további kérdése van, forduljon a LIFMIOR használatában járatos orvoshoz, asszisztenshez vagy gyógyszerészhez.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

LIFMIOR 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban etanercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, (mindkét oldalt), mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegájékoztató adatlapot, mely fontos biztonságos kezelési információkat tartalmaz. Ezeket Önnek tudnia kell, mielőtt LIFMIOR-kezelést kapna és amíg LIFMIOR-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

A betegájékoztatóban található információkat az alábbi fejezet tartalmazza:

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. A MYCLIC előretöltött injekciós toll használata a LIFMIOR injekció beadására (lásd a túloldalon)

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LIFMIOR olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladáskeltő fehérje hatását. A LIFMIOR csökkent bizonyos betegségek által kiváltott gyulladásokat.

A LIFMIOR közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladásban** (reumatoid arthritis), **pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban**, súlyos, **a gerinc kis ízületeit érintő gyulladásban** (axiális spondiloarthritis), ezen belül **a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladásban** (spondilitisz ankilopoetika) és közepesen súlyos vagy súlyos **pikkelysömörben** (pszoriázis) szenvedő felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) alkalmazható – minden esetben általában akkor, ha nem reagált kellőképpen más általánosan alkalmazott gyógyszerekre, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid arthritis kezelésére a LIFMIOR-t leggyakrabban metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a LIFMIOR lassítja a reumatoid arthritis által

okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő betegekben többszörös ízületi érintettség esetén a LIFMIOR javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket. Olyan betegek esetében, akiknek többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik vannak (pl. a kezek, csuklók és lábak), a LIFMIOR lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A LIFMIOR-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliarthritis) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól.
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól.
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult arthritisz) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazásához

Ne alkalmazza a LIFMIOR-t

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek allergiás az etanerceptre vagy a LIFMIOR bármely (6. pontban felsorolt) segédanyagára. Ha Ön allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkivetéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- ha az Ön vagy a gyermek esetében súlyos vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.
- ha Ön vagy a gyermek bármilyen fertőző betegségben szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LIFMIOR alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkivetéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.

Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás: Ha Önnél vagy a gyermeknél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, orvosa fokozottan ellenőrizheti a LIFMIORkezelést.

- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapota van.

- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa orvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal értesítse orvosát. Orvosa dönthet úgy, hogy miután befejezi a

LIFMIOR-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.

- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel LIFMIOR-ral kezelt betegeknek tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a beteginformációs adatlapra. Nagyon fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön vagy a gyermek korábban bármikor már szenvedett tuberkulózisban, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitis B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknek, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a LIFMIOR-kezelés okozhatja a hepatitisz B vírus aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a LIFMIOR alkalmazását.
- **Hepatitis C:** Mondja el orvosának, ha Önnek vagy a gyermeknek hepatitis C fertőzése van. Lehetséges, hogy orvosa figyelemmel kívánja kísérni a LIFMIOR-kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Ha Önnél vagy a gyermeknél tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy csapadtság jelentkezik, azonnal forduljon orvoshoz. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a LIFMIOR-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** Orvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás vagy transzverz encephalitis (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a LIFMIOR-kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van, mert a LIFMIOR-t ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Rák:** Tájékoztassa orvosát, mielőtt LIFMIOR-t kapna, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rákos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t alkalmazó gyermekekkel és felnőttekkel magasabb lehet a limfóma vagy más rákos megbetegedés kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t vagy a LIFMIOR-ral megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rákos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány LIFMIOR-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedései alakultak ki. Tájékoztassa orvosát, ha Önnél vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki vagy bőrkínövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Latex:** A MYCLIC előretöltött inekciós toll kupakja latexből (száraz, természetes gumiból) készült. Értesítse orvosát, mielőtt a LIFMIOR-t alkalmazza, ha a kupakot olyan személy fogja megfogni, vagy a LIFMIOR-t olyan betegnek adják, aki ismerten vagy feltételezhetően túlérzékeny (allergiás) a latexre.
- **Alkoholizmus:** A LIFMIOR nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Kérjük, tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Orvosa

dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a LIFMIOR alkalmazása alatt.

Gyermekek és serdülők

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.
- **Gyulladásos bélbetegség:** Gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során gyulladásos bélbetegség fordult elő. Értesítse orvosát, ha gyermekénél hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testtömegcsökkenés vagy véres széklet jelentkezik.

A LIFMIOR általában nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a LIFMIOR

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy a gyermek jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az anakinrát, abataceptet vagy szulfaszalazint), beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ön vagy a gyermek nem alkalmazhat olyan gyógyszert a LIFMIOR-ral együtt, mely anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaz.

Terhesség és szoptatás

A LIFMIOR terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen szükséges. Forduljon kezelőorvosához, ha terhes lett, illetve ha fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha Ön a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több születési rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem etanerceptet, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett születési rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályzatosság. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a születési rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot. Fontos, hogy mielőtt a csecsemő bármilyen oltást kapna, tájékoztassák a csecsemő orvosait és az egészségügyi szakembereket a terhesség alatti LIFMIOR-kezelésről (további információért lásd a „Védőoltások” című rész 2.2 pontban).

A LIFMIOR-kezelésben részesülő nőknek nem szabad szoptatniuk, mivel a LIFMIOR kiválasztódik az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LIFMIOR alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a LIFMIOR hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Önök a LIFMIOR 50 mg-os hatáserősségét rendelte orvosa. A 25 mg-os hatáserősségű LIFMIOR is kapható, ha 25 mg-os adag szükséges. A LIFMIOR 50 mg-ot csak felnőttek (18 éves kor vagy a fölött) esetén alkalmazhatják.

Adagolás felnőtt betegek esetén (18 éves kor vagy a fölött)

Reumatoid arthritisz, pszoriázisos ízületi gyulladás és aksziális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz, ankilopoetika

A szokásos adag heti 2 alkalommal 25 mg vagy heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva. Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő LIFMIOR adagolási gyakoriságot is.

Plakkos pikkelysömör

A szokásos adag heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg. Heti kétszeri 50 mg-os adagolási rend is választható, legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a LIFMIOR-t használnia és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a LIFMIOR 12 hete követően sem javít az Ön állapotán, orvosa az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők részére javasolt terápiás adag nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat. A kezelőorvos határozza meg és rendeli a gyermek számára megfelelő hatáserősségű (10 mg, 25 mg vagy 50 mg) LIFMIOR-t.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól a szokásos adag 0,4 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 25 mg) LIFMIOR hetente kétszer adva, vagy 0,8 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 50 mg) hetente egyszer adva.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknek 6 éves kortól a szokásos adag 0,8 mg testtömegkilogrammonként (legfeljebb 50 mg), és hetente egyszer kell beadni. Ha a LIFMIOR nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, orvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A kezelőorvos részletes utasításokkal fogja Önt ellátni a megfelelő adag előkészítését és a beadandó mennyiség meghatározását illetően.

A beadás menete

A LIFMIOR-t injekció segítségével a bőr alá kell beadni (szubkután injekcióval).

A LIFMIOR étellel vagy itallal egyidejűleg vagy azok nélkül is alkalmazható.

A LIFMIOR injekció beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztató 7. pontjában található, „A MYCLIC előretöltött injekciós toll használata a LIFMIOR injekció beadására”. Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze a LIFMIOR oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a LIFMIOR beadása.

Ha az előírtnál több LIFMIOR-t alkalmazott

Ha nagyobb adag LIFMIOR-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig legyen magánál a kérdéses gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a LIFMIOR-t

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott nap(ok)on. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni a LIFMIOR injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a LIFMIOR alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több LIFMIOR-t. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

- Nyelési vagy légzési nehézségek.
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata.
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés.
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban, mivel a fenti tünetek bármelyike a LIFMIOR-re való allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, Ön vagy a gyermek sürgős orvosi ellátásra szorul.

- **Súlyos fertőző betegségekre** utaló jelek, mint pl. magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom.
- **Vérképzőszervi betegségekre** utaló jelek, mint pl. vérzés, véraláfutás vagy sápadtság.
- **Idegrendszeri betegségekre** utaló jelek, mint pl. zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége.
- **A szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint pl. fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe.
- **Rákos megbetegedések jelei:** A rákos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rákos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, dudorok a bőrön vagy bőrkinövés.

- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint pl. fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar.
- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint pl. testtömegváltozások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség.
- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (némelyik ritkán akár halálos is lehet). Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

A LIFMIOR ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra.

- **Nagyon gyakori** (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet):
Fertőzések (többek között nátha, melléküreggyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, vörösfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat). Az injekció helyén kialakuló reakciók jelei a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran). Némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová korábban kapott injekciót.
- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Allergiás reakciók; láz; bőrkiütés; viszketés; saját, normális szervezet-elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése.
- **Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőrfertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejt szám; alacsony vérlemezkeszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több terület érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik).
- **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rákos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség újonnan jelentkező; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik).
- **Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a csontvelőben zajló vérképzés csökkenése.

- **Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg): Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása, a dermatomiozitisznek (bőrkíütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a MYCLIC előretöltött injekciós tollon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Miután kivette az injekciós tollat a hűtőből, **várjon körülbelül 15-30 percet, és hagyja, hogy a tollban lévő LIFMIOR oldat szobahőmérsékletre melegedjen.** Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A LIFMIOR legfeljebb 25°C hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem került felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a LIFMIOR-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a LIFMIOR-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több, mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 4 hét).

Az átlátszó ellenőrző ablakon keresztül nézve vizsgálja meg az előretöltött injekciós tollban lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga/halványbarna színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjészecskéket. Ez a megjelenés normálisnak számít a LIFMIOR esetén. Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros vagy a fent leírtól eltérő részecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészéhez.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LIFMIOR?

A LIFMIOR hatóanyaga az etanercept. Egy előretöltött MYCLIC injekciós toll 50 mg etanerceptet tartalmaz.

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-klorid, L-arginin hidroklorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát és dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, valamint injekcióhoz való víz.

Milyen a LIFMIOR külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A LIFMIOR oldat formájában, előretöltött injekciós tollban (MYCLIC) (oldatos injekció) kerül forgalomba. A MYCLIC injekciós toll átlátszó, színtelen vagy halványsárga/halványbarna oldatot tartalmaz. Minden csomag 2, 4 vagy 12 db injekciós tollat és 2 db, 4 db vagy 12 db alkoholos törlőkendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Nagy-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
1870 Puurs
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 226 004 111

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

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 22 4600

A betegségek közötti legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

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 farmasevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 4600

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3335 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited Tel: +44 (0)1304 616161

7. A MYCLIC előretöltött injekciós toll használata a LIFMIOR injekció beadására

Ez a fejezet az alábbi alfejezeteket tartalmazza:

Bevezetés

- 1. lépés: Előkészületek a LIFMIOR injekció beadásához**
- 2. lépés: A beadás helyének kiválasztása**
- 3. lépés: A LIFMIOR oldat beadása**

4. lépés: A használt MYCLIC injekciós toll sorsa

Bevezetés

A következő utasítások elmagyarázzák, hogyan kell használni a MYCLIC injekciós tollat a LIFMIOR beadásához. Kérjük, hogy olvassa el figyelmesen az utasításokat, és kövesse azokat lépésről lépésre. Orvosa vagy annak asszisztense el fogja mondani Önnek, hogyan kell beadni a LIFMIOR injekciót. Ne alkalmazza az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy érti a MYCLIC injekciós toll helyes használatát. Ha kérdése van a beadással kapcsolatban, kérjük, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

1. kép

A MYCLIC előretöltött injekciós toll



1. lépés: Előkészületek a LIFMIOR injekció beadásához

1. Keressen egy tiszta, jól megvilágított, sík munkafelületet.
2. Gyűjtse össze azokat a kellékeket, amik az injekció beadásához szükségesek, és helyezze őket a kiválasztott felületre.
 - a. Egy MYCLIC előretöltött injekciós toll és egy alkoholos törlőkendő (ezeket abból az injekciós tollakat tartalmazó dobozból vegye ki, amelyet Ön a hűtőben tárol). Az injekciós tollat ne rúzza fel.
 - b. Egy vattacsomó vagy géz
3. **Ellenőrizze az injekciós toll lejárat dátumát (hónap/év).** Ha ez a dátum már elmúlt, ne használja fel az injekciós tollat, hanem további segítségért forduljon gyógyszerészához.
4. Az átlátszó ellenőrző ablakon keresztül nézve vizsgálja meg az előretöltött injekciós tollban lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halvány sárga/halványbarna színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majom szem átlátszó fehérjereszecskéket. Ez a megjelenés normálisnak számít a LIFMIOR esetén. Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírttól eltérő részecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészához.

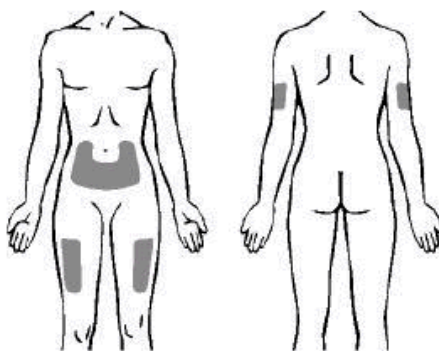
A fehér színű tűvédő kupakot ne távolítsa el, és várjon körülbelül 15-30 percet, hogy az injekciós tollban lévő LIFMIOR oldat szobahőmérsékletre melegedjen. Semmilyen más módszerrel ne melegítse. **Az injekciós tollat mindig tartsa gyermekektől elzárva.**

Miközben arra vár, hogy az injekciós tollban lévő oldat szobahőmérsékletre melegedjen, olvassa el a 2. lépést (lejjebb), és válassza ki a beadás helyét.

2. lépés: A beadás helyének kiválasztása (lásd 2. kép)

1. Az injekciózáshoz a combközép elülső része javasolt. Ha Ön inkább hasba szeretné adni az injekciót, ezt is választhatja, de ez esetben olyan helyet keressen, ami legalább 5 centiméterre van a köldöktől. Ha valaki más adja be Önnek az injekciót, a felkar külső része is használható.

2. kép



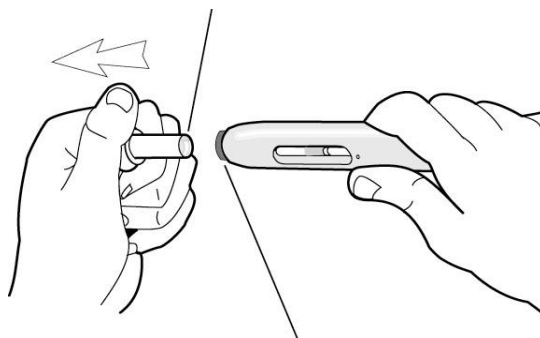
2. Minden injekciót legalább 3 cm távolságra adjon be a korábban beadott injekció helyétől. Ne adjon injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes vagy kemény. Kerülje azokat a felületeket, melyeken a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak. (Segítségére lehet, ha a korábbi injekciózási helyekről feljegyzéseket készít.)
3. Amennyiben Ön pikkelysömörben szenved, próbálja meg elkerülni, hogy közvetlenül kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyes, hámló bőrfelületbe adja az injekciót.

3. lépés: A LIFMIOR oldat beadása

1. Miután körülbelül 15-30 percet várt arra, hogy az injekciós tollban lévő oldat szobahőmérsékletre melegedjen, mossa meg a kezét szappannal és vízzel.
2. Egy alkoholos törlőkendővel körkörös mozdulatokkal tisztítsa meg a helyet, ahová be kívánja adni az injekciót, és hagyja, hogy megszáradjon. Ehhez a területhez a továbbiakban az injekció beadásáig ne érjen hozzá.
3. Amikor a bőr megszáradt, vegye fel az injekciós tollat, és vegye le róla a fehér tűvédő kupakot úgy, hogy egyenesen lehúzza azt (lásd 3. kép). Annak érdekében, hogy elkerülje az injekciós tollban lévő tű sérülését, ne hajlítsa meg a fehér tűvédő kupakot, miközben eltávolítja azt, és ne helyezze vissza, miután már eltávolította. A tűvédő kupak eltávolítása után egy lila tűvédő biztonsági burkot fog látni, mely enyhén túlér az injekciós toll végén. A tű védve van az injekciós tollon belül a toll aktiválásáig. Ne használja fel a tollat, ha azt leejtették olyankor, amikor a tűvédő kupak már nem volt rajta.

3. kép

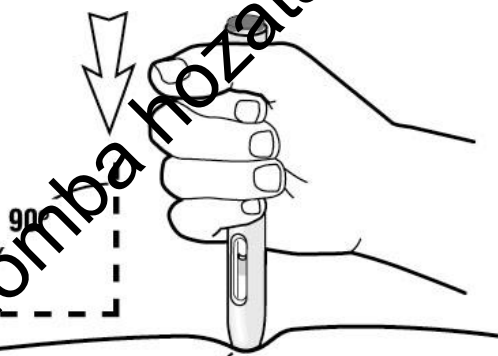
Fehér színű tűvédő kupak



Lila színű tűvédő biztonsági burok

4. Ha finoman összecsisípi a bőrt az injekció beadásának helye körül szabad kezének hüvelyk- és mutatóujjával, az könnyebbé és kényelmesebbé teheti a beadást.
5. Tartsa az injekciós tollat merőlegesen (90°-ban) oda, ahová be kívánja adni az injekciót. **Erősen nyomja az injekciós toll szabad végét a bőréhez**, hogy a tűvédő biztonsági burok teljesen a toll belsejébe nyomódjon. A bőrön enyhe bemélyedést fog látni (lásd 4. kép). Az injekciós toll csak úgy aktiválható, ha a tűvédő biztonsági burok teljesen benyomódott a toll belsejébe.

4. kép

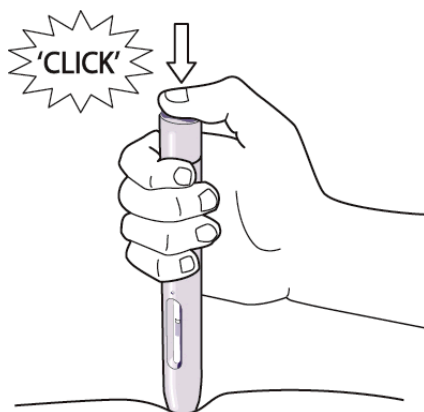


A tűvédő biztonsági burok eltűnik az injekciós toll belsejében

6. Miközben a tollat **erősen** a bőréhez nyomja, megbizonyosodva arról, hogy a tűvédő biztonsági burok teljesen benyomódott a toll belsejébe, az injekciós toll végén lévő **zöld színű gomb közepét nyomja meg** a hüvelykujjával, hogy megkezdje a beadást (lásd 5. kép). Ahogy megnyomja a gomb közepét, kattanást fog hallani. **Az injekciós tollat továbbra is erősen nyomja a bőréhez egészen addig, míg egy második kattanást nem hall**, vagy az első kattanást követő 10 másodpercig (amelyik előbb bekövetkezik).

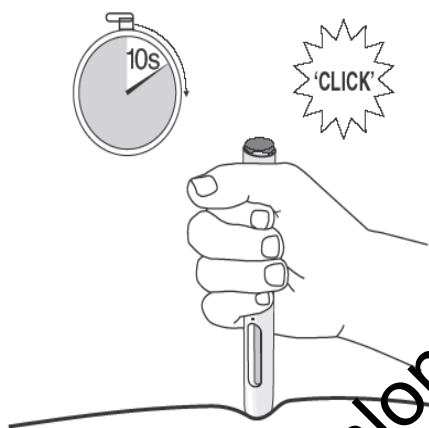
Megjegyzés: Ha nem tudja megkezdni az injekció beadását a fent leírtak szerint, az injekciós tollat nyomja erősebben a bőréhez, majd ismét nyomja meg a zöld gombot.

5. kép

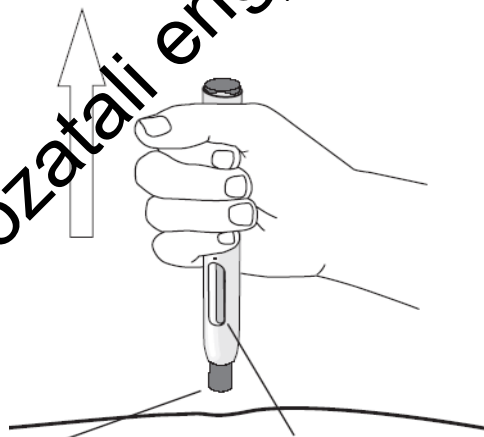


7. Amikor a második kattantást hallja (vagy ha nem hall második kattantást, de eltelt 10 másodperc), az injekció beadása kész (lásd 6. kép). Most emelheti fel a bőréről az injekciós tollat (lásd 7. kép). Ahogy felemeli az injekciós tollat, a lila tűvédő biztonsági burok automatikusan kiemelkedik, hogy elfedje a tűt.

6. kép



7. kép



A lila színű tűvédő biztonsági burok kiemelkedik, hogy elfedje a tűt

Az ellenőrző ablak lila színűre változik

8. Az injekciós tűn lévő ellenőrző ablaknak teljesen lila színűnek kell lennie, ami azt igazolja, hogy az adag megfelelően beadásra került (lásd 8. kép). Ha az ablak nem teljesen lila, kérjen segítséget a nővértől vagy a gyógyszerésztől, mivel ilyenkor előfordulhat, hogy az injekciós toll nem injekciózta be teljes egészében a LIFMIOR oldatot. Ne próbálja meg ismét használni az injekciós tollat, és ne próbáljon meg másik injekciós tollat használni anélkül, hogy megbeszélte volna a nővérrel vagy a gyógyszerésszel.

8. kép



9. Ha az injekciózás helyén vércsöppet észlel, 10 másodpercig nyomjon egy vattacsomót vagy gézt az injekció beadásának helyére. Az injekció beadásának helyét ne dörzsölje.

4. lépés: A használt MYCLIC injekciós toll sorsa

- Az injekciós toll kizárólag egyszeri használatra szolgál, soha nem szabad még egyszer felhasználni. A használt injekciós toll szakszerű megsemmisítését követően kövesse kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerész utasításait. Ne próbálja meg újból felhelyezni a kupakot az injekciós tollra.

Ha bármilyen további kérdése van, forduljon a LIFMIO[®] használatában járatos orvoshoz, asszisztenshez vagy gyógyszerészhez.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

LIFMIOR 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekgyógyászati alkalmazásra etanercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, (mindkét oldalt), mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegtájékoztató adatlapot, mely fontos biztonságosági információkat tartalmaz. Ezeket Önnek tudnia kell, mielőtt LIFMIOR-kezelést kapna és amíg LIFMIOR-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához/gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

A betegtájékoztatóban található információkat az alábbi 7 fejezetet tartalmazza:

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására (lásd a túloldalon)

1. Milyen típusú gyógyszer a LIFMIOR és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LIFMIOR olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladáskeltő fehérje hatását. Az etanercept csökkent bizonyos betegségek által kiváltott gyulladást.

A LIFMIOR-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:

- Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliartritisz) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoartritisz) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól.
- Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól.

- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult arthritisz) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a LIFMIOR alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a LIFMIOR-t

- ha a gondozásában lévő gyermek allergiás az etanerceptre vagy a LIFMIOR bármely (6. pontban felsorolt) segédanyagára. Ha a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- ha a gyermek esetében súlyos vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.
- ha a gyermek bármilyen fertőző betegségben szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LIFMIOR alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a LIFMIOR injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- **Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás:** Ha a gyermeknél fertőző betegség alakult ki, vagy nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, orvosa fokozottan ellenőrizheti a gyermek LIFMIOR-kezelését.
- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa orvosát, ha a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapota van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa orvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal értesítse orvosát. Orvosa dönthet úgy, hogy miután gyermeke befejezi a LIFMIOR-kezelést, további megfigyelés alatt tartja gyermekét fertőző betegség kialakulása miatt.
- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel LIFMIOR-ral kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin-teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a beteginformációs adatlapra. Nagyon fontos, hogy elmondja orvosának, ha gyermeke korábban bármikor már szenvedett tuberkulózisban, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki gyermekénél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitis B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. A LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a LIFMIOR-kezelés okozhatja a hepatitisz B újbóli aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a LIFMIOR alkalmazását.
- **Hepatitis C:** Mondja el orvosának, ha gyermekének hepatitisz C fertőzése van. Lehetséges, hogy orvosa figyelemmel kívánja kísérni a LIFMIOR-kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság esetén azonnal forduljon orvoshoz. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a LIFMIOR-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.

- **Idegrendszeri és szembetegségek:** Orvosát tájékoztassa, ha a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás, vagy transzverz mielitisze (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a LIFMIOR-kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa orvosát, ha a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van, mert a LIFMIOR-t ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Rák:** Tájékoztassa orvosát, mielőtt LIFMIOR-t kapna, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rákos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rákos megbetegedés kialakulásának a kockázata. LIFMIOR-t vagy a LIFMIOR-ral megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rákos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány LIFMIOR-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedései alakultak ki. Tájékoztassa orvosát, ha a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki vagy bőrkinövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Alkoholizmus:** A LIFMIOR nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Kérjük, tájékoztassa orvosát, ha a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** A LIFMIOR nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Orvosa dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a LIFMIOR alkalmazása alatt.

Gyermekek és serdülők

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még a LIFMIOR-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a LIFMIOR-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen gyermeke orvosával, mielőtt a gyermek bármilyen védőoltást kapna.
- **Gyulladásos bélbetegség:** Gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladásban szenvedő betegek LIFMIOR-kezelése során gyulladásos bélbetegség fordult elő. Értesítse orvosát, ha gyermekénél hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testtömegcsökkenés vagy véres széklet jelentkezik.

A LIFMIOR általában nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a LIFMIOR

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermek jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az anakinrát, abataceptet vagy szulfaszalazint), beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. A gyermek nem alkalmazható olyan gyógyszert a LIFMIOR-ral együtt, mely anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaz.

Terhesség és szoptatás

A LIFMIOR terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen szükséges. Forduljon kezelőorvosához, ha terhes lett, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha Ön a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több születési rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem etanerceptet, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett születési rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályszerűség. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a születési rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt LIFMIOR-t kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot. Fontos, hogy mielőtt a csecsemő bármilyen oltást kapna, tájékoztassák a csecsemő orvosait és az egészségügyi szakembereket a terhesség alatti LIFMIOR-kezelésről (további információért lásd a „Védőoltások” című részt a 2. pontban).

A LIFMIOR-kezelésben részesülő nőknek nem szabad szoptatniuk, mivel a LIFMIOR kiválasztódik az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LIFMIOR alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a LIFMIOR-t?

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a LIFMIOR hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

A gyermekek vagy serdülők részére javasolt terápiás adag nagysága és az adagok gyakorisága a testtömegtől és a betegségtől függően változhat. A kezelőorvos részletes utasításokkal fogja Önt ellátni a megfelelő adag előírását és a beadandó mennyiség meghatározását illetően.

A 10 mg-os injekciós üveget azoknál a gyermekeknél kell alkalmazni, akiknek 10 mg-os vagy annál kisebb dózist rendel az orvos. Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyetlen gyermeknél történő egyszeri alkalmazásra való, és minden megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól, vagy az ujj- és csípőízület gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól a szokásos adag 0,4 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 25 mg) LIFMIOR hetente kétszer adva, vagy 0,8 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 50 mg) hetente egyszer adva.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknél 6 éves kortól a szokásos adag 0,8 mg testtömegkilogrammonként (legfeljebb 50 mg), és hetente egyszer kell beadni. Ha a LIFMIOR nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, orvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A beadás menete

A LIFMIOR-t injekció segítségével a bőr alá kell beadni (szubkután injekcióval).

A LIFMIOR étellel vagy itallal egyidejűleg vagy azok nélkül is alkalmazható.

A port beadás előtt fel kell oldani. **A LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztató 7. pontjában található, „Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására”.** Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze a LIFMIOR oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a LIFMIOR beadása a gyermeke számára.

Ha az előírtnál több LIFMIOR-t alkalmazott

Ha nagyobb adag LIFMIOR-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával. Mindig legyen magánál a kérdéses gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a LIFMIOR-t

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott napokon. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni a LIFMIOR injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (2 adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a LIFMIOR alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli a gyermekén, ne alkalmazzon nála több LIFMIOR-t. Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

- Nyelési vagy légzési nehézségek.
- Az arc, a nyak, a kézfej vagy a lábfej duzzanata.
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimeredése.
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Ha a gyermekén a fenti tünetek bármelyikét észleli, lehetséges, hogy a gyermek allergiás a LIFMIOR-re, ezért azonnal forduljon orvosához.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, gyermeke sürgős orvosi ellátásra szorul.

- Súlyos **fertőző betegségekre** utaló jelek, mint pl. magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom.

- **Vérképzőszervi betegségekre** utaló jelek, mint pl. vérzés, véraláfutás vagy sápadtság.
- **Idegrendszeri betegségekre** utaló jelek, mint pl. zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége.
- **A szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint pl. fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a gyermek körmeinek vagy az ajkának kékes színe.
- **Rákos megbetegedések jelei:** A rákos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rákos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, dudorok a bőrön vagy bőrkínövés.
- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint pl. fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar.
- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint pl. testtömeg változások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség.
- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (némelyik ritkán akár halálos is lehet). Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy jelentkezzen gyermekével a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

A LIFMIOR ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra.

- **Nagyon gyakori** (10 beteg közül 1-nél több embert érinthet):
Fertőzések (többek között nátha, melléküreggyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat). Az injekció helyén kialakuló reakciók (ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran). Némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová korábban kapott injekciót.
- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):
Allergiás reakciók; láz; bőrkínövés, viszketés; saját, normális szövet elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződés.
- **Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőralatti fertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) szám; alacsony vérlemezkesszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik).
- **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet):
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); melanóma (egyfajta bőrrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rákos megbetegedés); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség újjonnan jelentkező; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkínövés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet;

lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik).

- **Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthet): a csontvelőben zajló vérképzés csökkenése.
- **Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg): Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása, a dermatomiozitisz (bőrkiütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelő orvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésénél is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LIFMIOR-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A LIFMIOR oldat elkészítése előtt a LIFMIOR a hűtőből kivéve, legfeljebb 25°C hőmérsékleten, egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A LIFMIOR-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a LIFMIOR-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a LIFMIOR-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több, mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 4 hét). Ez az új lejárati idő nem haladhatja meg a dobozon feltüntetett lejárati időt.

A LIFMIOR oldat elkészítését követően azonnali felhasználás javasolt. A készítmény mindazonáltal legfeljebb 25°C hőmérsékleten történő tárolás esetén maximum 6 órán keresztül stabil marad.

Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat nem tiszta, vagy részecskéket tartalmaz. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halványsárgának/halványbarnának kell lennie, szemcse, pehely, részecske nélkül.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LIFMIOR?

A LIFMIOR hatóanyaga az etanercept. Egy injekciós üveg LIFMIOR 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekgyógyászati alkalmazásra készítmény 10 mg etanerceptet tartalmaz. A feloldáskor az oldat 10 mg/ml etanerceptet tartalmaz.

Segédanyagok:

Por: mannit (E421), szacharóz és trometamol

Oldószer: injekcióhoz való víz

Milyen a LIFMIOR külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A LIFMIOR 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekgyógyászati alkalmazásra készítmény fehér por és injekciós oldat (injekcióhoz való víz) formájában kerül forgalomba. Minden csomag 4 db injekciós üveget, 4 db injekcióhoz való vízzel előretöltött fecskendőt, 4 db tűt, 4 db injekciós üveg feltétet és 8 db alkoholos törlőkendőt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Nagy-Britannia

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Bългария

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 6335775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer, Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Utasítások a LIFMIOR injekció elkészítésére és beadására

Ez a fejezet az alábbi alfejezeteket tartalmazza:

- a. Bevezetés
- b. Előkészületek az injekció beadásához
- c. A LIFMIOR injekció elkészítése
- d. Az oldószer hozzáadása
- e. A LIFMIOR oldat kiszívása az injekciós üvegből
- f. A tű felhelyezése a fecskendőre
- g. A beadás helyének kiválasztása
- h. A beadás helyének előkészítése és a LIFMIOR oldat beadása
- i. Az eszközök sorsa

a. Bevezetés

A következő utasítások elmagyarázzák a LIFMIOR injekció elkészítésének és beadásának módját. Kérjük, hogy olvassa el figyelmesen az utasításokat, és kövesse azokat lépésről lépésre. Orvos vagy annak asszisztense segíteni fog Önnek a gyermeknek adott injekció beadási technikájának elsajátításában, valamint a gyermeknek beadandó mennyiség meghatározásában. Ne alkalmazza az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy érti az injekció elkészítésének és beadásának módját.

Ezt az injekciót ne keverje más gyógyszerrel ugyanabban a fecskendőben vagy injekciós üvegben. A LIFMIOR tárolására vonatkozó utasításokat lásd az 5. pontban.

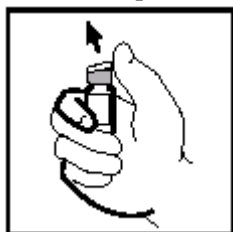
b. Előkészületek az injekció beadásához

- Alaposan mosson kezét!
- Keressen egy tiszta, jól megvilágított, sík munkafelületet.
- A tálcának az alább felsoroltakat kell tartalmaznia, (ha valami hiányzik a listáról, akkor ne használja fel a többi sem, hanem értesítse gyógyszerészét). Csak a felsorolt tartozékokat használja. **NE használjon** más fecskendőt!
 - 1 db LIFMIOR injekciós üveg
 - 1 db előretöltött fecskendő, ami átlátszó, szintelen folyadékot tartalmaz (injekcióhoz való víz)
 - 1 db injekciós tű
 - 1 db injekciós üveg-adapter
 - 2 db alkoholos törlőkendő
- Ellenőrizze a lejárati időt mind a LIFMIOR injekciós üvegen, mind az injekcióhoz való víz címkéjén. A megadott időpont után egyiket sem szabad felhasználni.

c. A LIFMIOR injekció elkészítése

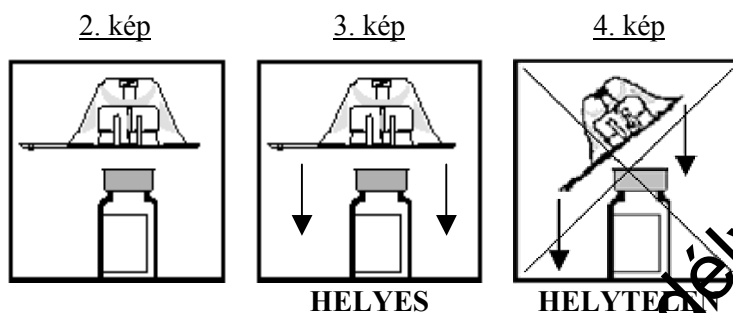
- Távolítsa el a tálcát tartalmát.
- Távolítsa el a műanyag védőkorongot az injekciós üvegről (lásd 1. kép). A szürke dugót, illetve az alumínium kupakot, ami az injekciós üveg tetejét körbeveszi, **NEM szabad** eltávolítani.

1. kép

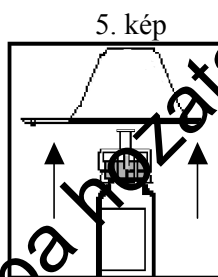


- A LIFMIOR injekciós üveg szürke dugójának megtisztításához használjon új alkoholos törlőkendőt, a dugóhoz pedig a továbbiakban ne érjen a kezével, és vigyázzon, hogy a dugó se érjen hozzá semmihez.
- Az injekciós üveget állítva helyezze tiszta, sík felületre.
- Távolítsa el a papír hátlaprészt az injekciós üveg feltét csomagolásáról.

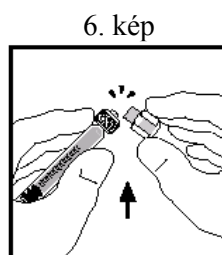
- Hagyja még a feltétet a műanyag csomagolásban, és úgy helyezze a LIFMIOR injekciós üveg tetejére, hogy az injekciós üveg feltét a dugó tetején található domború kör közepére kerüljön (lásd 2. kép).
- Egyik kezével szorítsa oda erősen az injekciós üveget egy sík felülethez. A másik kezével **EGYENESEN, SZOROSAN NYOMJA RÁ** a csomagban lévő feltétet, míg azt nem érzi, hogy a feltétben lévő tű áthatol az injekciós üveg gumidugóján, valamint **AMÍG NEM ÉRZI ÉS NEM HALLJA, HOGY A FELTÉT RÁZÁRÓDOTT A KARIMÁRA** (lásd 3. kép). **NE NYOMJA** a feltétet ferdén (lásd 4. kép). Fontos, hogy az injekciós üveg feltét teljesen áthatoljon az üveg gumidugóján.



- Egyik kezében az injekciós üveget tartva, a másikkal vegye le a feltétről a műanyag csomagolást (lásd 5. kép).



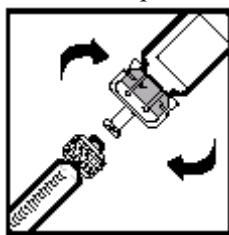
- A fehér kupakon lévő perforáció mentén törje le és távolítsa el a fecskendő végéről a védőburkolatot. Ehhez tartsa a kezében a fehér kupak nyakát egészen addig, amíg a másik kezével a fehér kupak végét meg nem fogja, majd hajtogassa azt le és fel, míg le nem törik (lásd 6. kép). **NE távolítsa el a fehér nyakát, ami a fecskendőn maradt.**



Ne használja a fecskendőt, ha a fecskendő vége és nyaka között a perforáció már törött. Bontson ki egy új adagot tartalmazó tálcát.

- A fecskendő üveghengerét (nem a fehér nyakát) az egyik kezében, és az injekciós üveg feltétet (nem az injekciós üveget) a másikkal tartva csatlakoztassa a fecskendőt az injekciós üveg feltétéhez úgy, hogy a fecskendő hegyét behelyezi a feltét nyílásába, majd a fecskendőt az óramutató járásának megfelelő irányba mozgatva teljesen belecsavarja a feltétbe (lásd 7. kép).

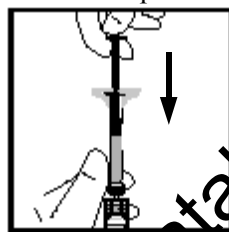
7. kép



d. Az oldószer hozzáadása

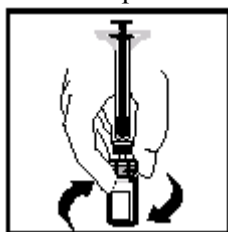
- Miközben az injekciós üveget álló helyzetben tartja egy sík felületen, NAGYON LASSAN nyomja be teljesen a fecskendő dugattyúját, és fecskendezze be az összes oldószert az injekciós üvegbe. Ezzel megakadályozható a habosodás (vagyis a nagyszámú buborék képződése, lásd 8. kép).
- Miután az oldószert hozzáadta a LIFMIOR-hez, előfordulhat, hogy a fecskendő dugattyúja magától kilökődik. Ez egy természetes folyamat és az injekciós üvegben lévő magasabb nyomás következménye.

8. kép



- Miközben a fecskendő még az injekciós üveghez van rögzítve, finom mozdulatokkal néhányszor mozgassa körkörösén az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik (lásd 9. kép). **NE rázza** az injekciós üveget. Várjon, amíg az összes por feloldódik (ez általában kevesebb, mint 10 percet vesz igénybe). Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halványsárgának/halványbarnának kell lennie, szemcse, pehely, részecske nélkül. Kevés fehér hab maradhat az injekciós üvegben, ez normális. **NE használja** a LIFMIOR-t, ha a teljes pormennyiség nem oldódik fel 10 percen belül. Ilyenkor kezdje újra egy másik tálcával.

9. kép

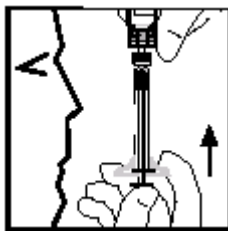


A LIFMIOR oldat kiszívása az injekciós üvegből

Az orvosnak vagy a nővérnek el kellett magyaráznia Önnek, hogy hogyan kell az injekciós üvegből a megfelelő mennyiségű oldatot felszívni. Ha Ön nem kapta meg ezt a tájékoztatást, kérjük keresse fel kezelőorvosát.

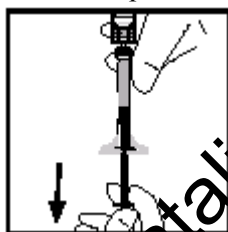
- Miközben a fecskendő még csatlakoztatva van az injekciós üveghez és az injekciós üveg feltétéhez, emelje a lefelé tartott injekciós üveget szemmagasságba. Nyomja be teljesen a fecskendő dugattyúját (lásd 10. kép).

10. kép



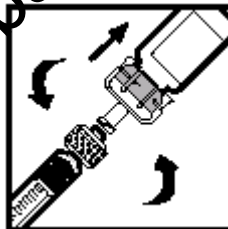
- Azután lassan húzza a fecskendő dugattyúját vissza úgy, hogy a folyadék az injekciós üvegből a fecskendőbe kerüljön (lásd 11. kép). Csak a folyadék egy részét kell felszívni, a kezelőorvos utasításainak megfelelően. Miután felszívta az injekciós üvegből a fecskendőbe a LILMIOR-t, a fecskendőben lehet néhány légbuborék. Emiatt ne aggódjon, ezeket egy későbbi lépésben majd eltávolítja a fecskendőből.

11. kép



- Az injekciós üveg tetejét lefelé tartva az óramutató járásával ellentétes irányban csavarja le a fecskendőt a feltétről (lásd 12. kép).

12. kép



- A töltött fecskendőt tegye le egy tiszta, sík felületre. Győződjön meg arról, hogy a fecskendő vége semmire nem ér hozzá. Vigyázzon, hogy ne nyomja meg a dugattyút.

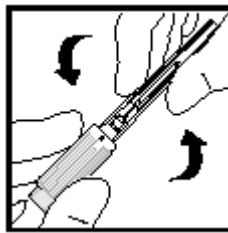
f. A tű felhelyezése a fecskendőre

A tű műanyag tartóban van, hogy megőrizze sterilitását.

Ahhoz, hogy kinyissa a műanyag tartót, fogja egyik kezébe annak rövid, széles végét. Másik kezével fogja meg a tűtartó másik, hosszabbik végét.

- A hosszabbik vég fel-le történő hajlítgatásával feltörheti a zárókupakot (lásd 13. kép).

13. kép



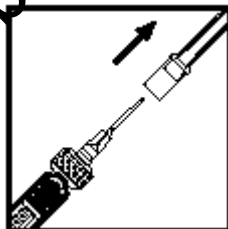
- Ha feltörte a zárókupakot, távolítsa el a műanyag tok rövid, széles végét.
- A tű a csomagolás hosszabbik végében marad.
- Egyik kezében a tűtartóban lévő tűt fogva vegye másik kezébe a fecskendőt, és dugja a fecskendő végét a tű nyílásába.
- Fordítsa el a fecskendőt az óramutató járásával megegyező irányba, míg a tű rá nem szorul (lásd 14. kép).

14. kép



- A tűvédőt vegye le a fecskendőről egy határozott, egyenes irányú húzással, vigyázva, hogy ne érintse meg az injekciós tűt, és az se érjen hozzá semmilyen felülethez (lásd 15. kép). Vigyázzon, hogy a tűvédőt ne hajlítsa vagy csavarja az eltávolítás során, hogy a tű ne sérüljön.

15. kép



- A fecskendő tűs végét felfelé tartva nyomja be lassan a dugattyút, míg az összes levegőbuborék el nem tűnik (lásd 16. kép).

16. kép

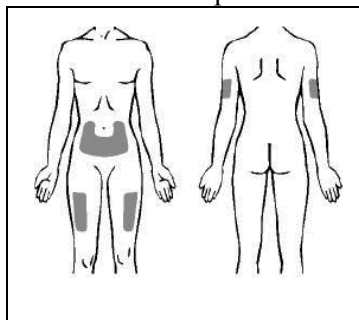


g. A beadás helyének kiválasztása

- Az alábbi három beadási hely javasolt a LIFMIOR injekciózáshoz: (1) a combközép elülső része, (2) a has, kivéve közvetlenül a köldök körül lévő 5 centiméteres területet, (3) a felkar

külső része (lásd 17. kép). Amennyiben saját magának adja be az injekciót, nem szabad a felkar külső részét használnia.

17. kép

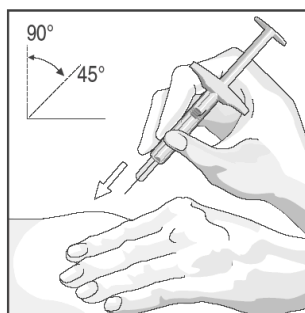


- Minden injekciót más-más helyre kell beadni. Az új injekció helye legalább 3 cm távolsagra legyen a korábban beadott injekció helyétől. Ne adjon injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, piros vagy kemény. Kerülje azokat a felületeket, melyeken hegek vagy a bőr megnyúlását jelző világos csíkok vannak. (Segítségére lehet, ha a korábbi injekciózási helyekről feljegyzéseket készít).
- Amennyiben a gyermek pikkelysömörben szenved, meg kell próbálni elkerülni, hogy közvetlenül kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen kinéző bőrfelületbe („pikkelysömörös bőrelváltozások”) adja az injekciót.

h. A beadás helyének előkészítése és a LIFMIOR oldat beadása

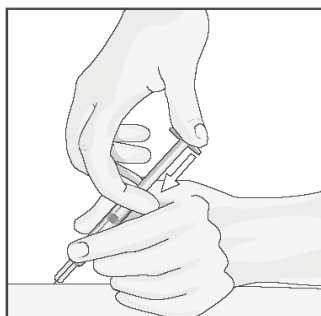
- Egy új alkoholos törülközővel körkörös mozdulatokkal dörzsölje le a helyet, ahová be kívánja adni a LIFMIOR injekciót. Ehhez a területhez a továbbiakban az injekció beadásáig **NE érjen** hozzá.
- Amikor az előbbieken megtisztított bőrfelület megszáradt, egyik kezével finoman csípje azt össze, és tartsa erősen. A másik kezében lévő fecskendőt tartsa a bőrfelületre úgy, mint egy ceruzát.
- Gyors, határozott mozdulattal nyomja teljesen a tűt 45° és 90° közötti szögben a bőrbe (lásd 18. kép). Ki fogja tapasztalni, melyik az a szög, ami a legkevésbé kellemetlen a gyermeknek. Legyen óvatos, ne nyomja a tűt a bőrbe túl lassan vagy nagy erővel.

18. kép



- Amikor a tűt teljesen benyomta a bőrbe, engedje el a bőrt, amit összefogva tart. A szabad kezével fogja a fecskendőt a hegyéhez közel, hogy stabilan tarthassa. Ezután nyomja be a dugattyút úgy, hogy az oldat teljes mennyiségét **lassú**, egyenletes tempóban fecskendezze be (lásd 19. kép).

19. kép



- Ha a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy végig azonos szögben maradjon.
- 10 másodpercig tartson egy vattát az injekció helyén. Enyhén vérezhet. **NE dörzsölje** az injekció beadási helyét. Ha szükséges, ragassza le.

i. Az eszközök sorsa

- A fecskendőt és a tűt **SOHA** nem szabad még egyszer felhasználni! A tű és a fecskendő szakszerű megsemmisítését illetően kövesse kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerész utasításait.

Ha bármilyen további kérdése van, forduljon a LEMMIOR használatában járatos orvoshoz, asszisztenshez vagy gyógyszerészhez.