

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 25 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það er fundið fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum. Etanercept er tvíliða, samsett úr tveimur próteinum af ólíkum erfðafræðilegum uppruna sem er útbúin erfðafræðilega með samruna á upphafsbundli TNF viðtaka 2 (TNFR2/p75) við Fc svæðið á IgG1. Þessi Fc hluti inniheldur hjörulíð sameindarinnar, CH₂ og CH₃ svæðin, en ekki CH₁ svæðin á IgG1. Etanercept inniheldur 934 amínósýrur og mólmassi þess er um það bil 150 kílódalton. Sértek virkni etanercepts er $1,7 \times 10^6$ eininga/kg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn).

Stungulyfsstofninn er hvítur. Leysirinn er tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

LIFMIOR ásamt metótrexat er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svæsinni við sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs) þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

LIFMIOR er gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

LIFMIOR er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni þara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að LIFMIOR eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölíðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og margliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörum með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

LIFMIOR hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 2 ára.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að LIFMIOR bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggikt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundnum meðferðum.

Áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólueinkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðal svæsin til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu tegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclosporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsin skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósmeðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagöf

Meðferð með LIFMIOR skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýni sjúlfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggikt, áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með LIFMIOR öryggiskort fyrir sjúklinga.

LIFMIOR er íðanlegt í styrkleikunum 10, 25 og 50 mg.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af LIFMIOR er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með LIFMIOR skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika sé hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölíða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 35 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskráum benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakin barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Svörun skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Seinlun meðferð með LIFMIOR ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðhöndlunartíma. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með inndælingu undir húð. Leysa þarf LIFMIOR stungulyfsstofn í 1 ml af leysi fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning LIFMIOR hettuglassins og lyfjagjöf eftir blöndun eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi“.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með LIFMIOR í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika lífefnalyfja, skal skrá greinilega vörumerki (sérlyfjaheiti) og lotunúmer lyfsins sem gefið er, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með LIFMIOR, á meðan og eftir meðferð með LIFMIOR, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercept er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærisýkingum þar með talið djúpum sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdyra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærisýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga á að meta hættu vegna vissra tækifærisýkinga (svo sem útsetningu fyrir faralds sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með LIFMIOR stendur. Hætta skal meðferð með LIFMIOR ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi LIFMIOR meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi ástand sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR.

Áður en hafin er meðferð með LIFMIOR, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (leiðbeiningar á hverjum stað geta átt við). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé getið í öryggiskorti sjúklingsins. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja LIFMIOR meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulin berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með LIFMIOR og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við LIFMIOR meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir LIFMIOR meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. LIFMIOR. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir.

Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með LIFMIOR hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar LIFMIOR er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá LIFMIOR. Nota skal LIFMIOR með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf LIFMIOR og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og dauftykningafæð (neutropenia) samanborið við LIFMIOR gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímisgjöf LIFMIOR og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd LIFMIOR gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með LIFMIOR og hefja viðeigandi meðferð ef upp koma alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislost.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið LIFMIOR geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkömnu ofnæmi, lækun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvætt barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til einka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smíthættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með LIFMIOR og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Illkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talið brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokkar. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokkar. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu LIFMIOR. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið LIFMIOR. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af þjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR miðað við samanburðarrhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis LIFMIOR. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á LIFMIOR. Í slembiraððri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímismeðhöndlun með marggildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í viku fjögur. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið LIFMIOR svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvæði. En samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títer samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið LIFMIOR. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með LIFMIOR getur haft áhrif með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðflæði sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og fjölskyldum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir gífurlegar myndir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fólva) á meðan LIFMIOR meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með LIFMIOR.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðursviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðursviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðursviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðursviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á

taugasjúkdómum, áður en LIFMIOR er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með LIFMIOR og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi LIFMIOR við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun LIFMIOR samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Hjartabilun

Læknum ber að gæta varúðar við notkun LIFMIOR hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þess að þekktra orsakabátta, hjá sjúklingum sem eru að taka LIFMIOR. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun LIFMIOR í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrr en áætlað var þar sem virknir var ekki nægjanleg. Niðurstöður, sem eru þó ekki marktækar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á LIFMIOR meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu LIFMIOR eða lyfleysu við frekar svæsinna eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist LIFMIOR ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með LIFMIOR var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota LIFMIOR við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar LIFMIOR er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæсна eða svæсна lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólga

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR til viðbótar við hefbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíd eða metótrexat ásamt glúkóokórtikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni LIFMIOR gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR borið saman við viðmiðunarröðinn. Ekki er mælt með LIFMIOR til meðhöndlunar á Wegener-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með LIFMIOR hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggikt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu LIFMIOR, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með LIFMIOR hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Bólugsjúkdómur í þörmum og æðahjúpsbólga hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt Greint hefur verið frá bólugsjúkdómi í þörmum og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með LIFMIOR samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu LIFMIOR og anakinra að þeir höfðu ætíð tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru meðhöndluðir með LIFMIOR meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með LIFMIOR og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR í klínískum tilraunum leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var bæt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku venjulega skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvítra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar LIFMIOR hefur verið gefið samtímis glúkókortikóidum, salísýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Fróðsemi, meðganga og brjóstagjöf

Fróðsemi á barneignaraldri

Fróðsemi á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á LIFMIOR meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærri við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra

fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fösturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapanana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hættan á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota LIFMIOR á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greint í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu LIFMIOR á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Virkitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af LIFMIOR.

Brjóstagjöf

Tilkynnt hefur verið um útskilnað etanercepts í brjóstamjólk eftir gjöf undir mál. Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum þar sem immúnóglóbúlín, sem og mörg önnur lyf, geta skilist út með brjóstamjólk. Er nauðsynlegt að taka ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með LIFMIOR byggða á ávinningi brjóstagjafarinnar fyrir barnið og ávinningi meðferðarinnar fyrir konuna.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eitiráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kenna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), ofnæmi viðbrögð, myndun mótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun LIFMIOR. TNF-blokkar, eins og LIFMIOR, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og klabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem eru meðferð með LIFMIOR. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklavött. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun LIFMIOR, þar á meðal klabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við LIFMIOR notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algeng ($\geq 1/10$); algeng ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæf ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæf ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); kemur örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)*		Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)*	Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdýra-, bakteríu-, óðæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)*		Endurvæðing lifrarbólgu (<i>listeria</i>)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4)	Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eítillæxli, hvítblætt æxli		Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4)
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð	Blóðfrumnafæð*	Vanmyndunarb lódleysi*	Traffrumnager með rauðkornaáti (stórátfrumuvirkju narheilkenni)*
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrö gð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefnam yndun*	Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti- neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis))	Alvarleg ofnæmis- sýking, ónæmislostsviðbrö gð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis)		Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)
Taugakerfi				Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænusiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænubólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgaþvöðun fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu , fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreidra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog		
Augu			Æðahjúpsbólga, hvítubólga			
Hjarta			Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4)	Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4)		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Millilífslungnasjúkd ómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)*		

	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Lifur og gall			Hækkuð lifrarendím*	Sjálfsnæmislifrabólga*		
Húð og undirhúð		Kláði, útbrot	Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaróði, húðskæningsviðbrögð	Eitrunardreplos í húðþekju	
Stoðkerfi og stoðvefur				Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfar heilkenni		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)*	Hiti				

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunar hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 íktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á LIFMIOR sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fengu samsetta meðferð með LIFMIOR og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við hina meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sóragigtarsjúklingum í LIFMIOR meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuð í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var notað í meðhöndlun á íktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssöfnuningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnkrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Falsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í LIFMIOR hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknnum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með LIFMIOR. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartaþelsbólgu, bólgu í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eynabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR einu sér eða metótrexati eina sér eða LIFMIOR og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með LIFMIOR og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með LIFMIOR og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaproti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun LIFMIOR; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með talið berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með LIFMIOR í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með LIFMIOR geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við LIFMIOR, þar með talið djúpar sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar) og veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster), bakteríu- (þ.m.t. *Listeria* og *Legionella*) og ódægigerðar mykobakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknnum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu LIFMIOR. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimssvissu vegna djúpra sveppasýkinga. Algengustu djúpu sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til djúprar sveppasýkingar. Meirihluti tilfella sem enduðu með dauða var hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Samtítt fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapunkta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir andkjarna mótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) herra í LIFMIOR hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig herra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu LIFMIOR samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á LIFMIOR á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópnum. Áhrif langtíma meðferðar á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir útliti og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins til með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með LIFMIOR og anakinra, var tíðni alvarlegar sýkingar hærri en hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR einn og 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $<1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem náðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,51% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrarbólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértæm íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkennum um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatrufnanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvef eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með LIFMIOR stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum var eins hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinna framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru

svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á LIFMIOR í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tíðni nokkurra aukaverkana var hærri hjá liðagigtarbörnunum 69 sem fengu LIFMIOR í 3 mánuði en hjá fullorðnu iktsýkisjúklingunum 349. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stóratfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bólgusjúkdómi í þörmum og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu LIFMIOR meðferð, þar með talin örfá tilfelli þar sem reynt var að gefa lyfið aftur eftir hlé á lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinninga og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum á iktsýkisjúklingum kom ekki í ljós að skammtur sem veldur eitúráhrifum í iktsýkisjúklingum. Stærsti skammturinn sem lagt var mál á var 32 mg/m² upphafsskammtur gefinn í æð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af LIFMIOR undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við LIFMIOR er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar. TNF-alfa blokkar (Tumor necrosis factor alpha), ATC flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtokín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og psoriasis blettum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggiktu skellupsoriasis leiðir íferð bólgufurma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept keppir við TNF um bindingu við sinn eigin frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cýtokín sem bindast við tvo mismunandi yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir eru til himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndar viðtakar eins og etanercept bindast betur við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari í keppni við TNF um bindingu við sína eigin viðtaka. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera tengdur keppni þess við TNF um bindingu við yfirborðsfrumuvíðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnast af öðrum sameindum (t.d. cýtokínar, viðloðunar sameindir eða próteínasir) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggikt, einni rannsókn á fullorðnum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun LIFMIOR í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna iktsýkisjúklinga sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. 10 mg af LIFMIOR, 25 mg af LIFMIOR eða lyfleysa voru gefin undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem % bati á iktsýkinni með því að nota ACR-(American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærri eftir 3 og 6 mánuði í LIFMIOR hópnum en lyfleysuhópnum (ACR 20: LIFMIOR 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: LIFMIOR 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ LIFMIOR borið saman við lyfleysu á öllum tímupunktum fyrir ACR 20 og ACR 50 svörun).

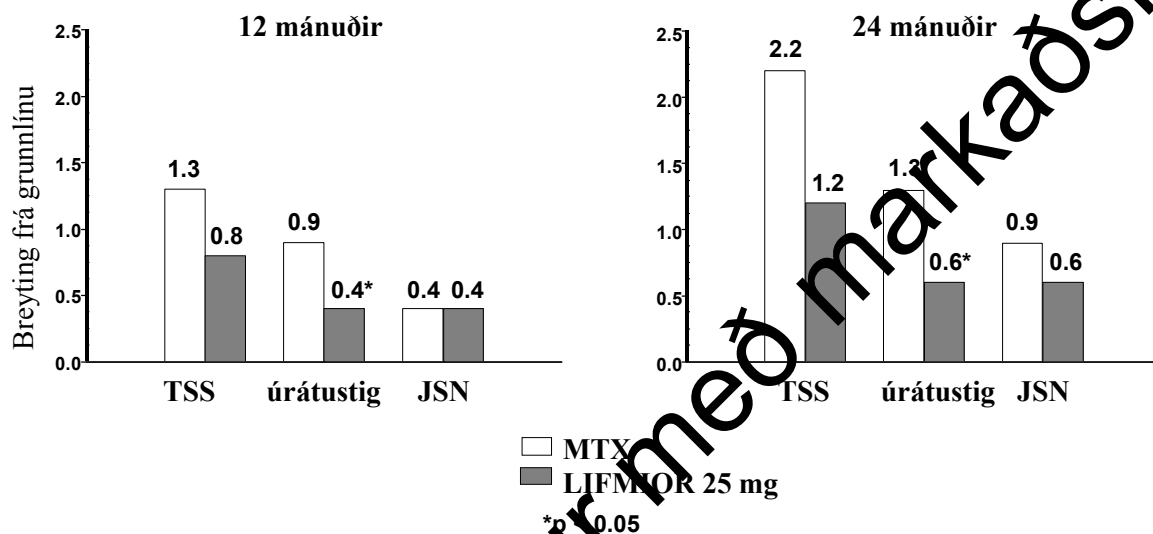
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu LIFMIOR höfðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minni en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í LIFMIOR hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Svörun var bat skammtastærð, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. LIFMIOR var verulega betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsprótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og um heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í LIFMIOR hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með LIFMIOR var hætt, komu almenn gigtareinkenni venjulega upp innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við LIFMIOR hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með LIFMIOR. Áframhaldandi svörun hefur sést í allt að 10 ár í opinni framlengdri rannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með LIFMIOR.

Verkun LIFMIOR var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindaðri röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og LIFMIOR 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 – 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðhöndlun með LIFMIOR 25 mg sýndi áberandi bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgen var tekið af höndum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af LIFMIOR 10 mg hafði að meðaltali minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. LIFMIOR 25 mg skammtur hafði mun meiri áhrif en metótrexat á úrátustig miðað við 12 og 24 mánaða tímabil. Munurinn á milli TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og LIFMIOR 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: LIFMIOR borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öruggsi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndluðir voru með LIFMIOR einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með LIFMIOR og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 24 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstempurandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með LIFMIOR og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig til marks marktækur yfirburður LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við samfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

Endapunktur (endpoint)	Metótrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metótrexat (n = 231)
ACR svörun^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			
Upphaflegt mat ^b	5,5	5,7	5,5
Mat gert í viku 52 ^b	3,0	3,0	2,3 [†]
Rénun ^c	14%	18%	3,0% ^{†,φ}
HAQ			
Upphafs gildi	1,7	1,7	1,8
Gildi í viku 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

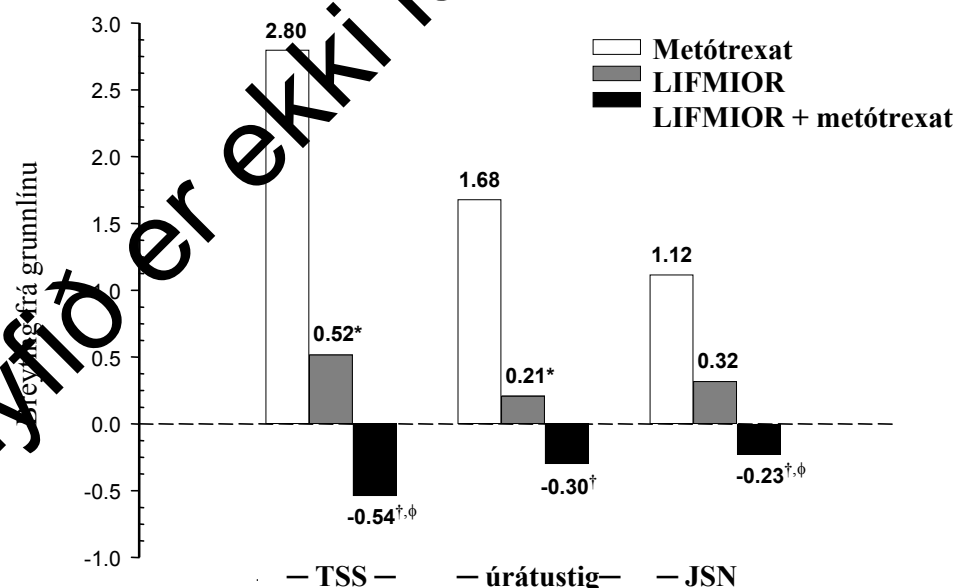
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6.

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar LIFMIOR + metótrexat er borið saman við metótrexat

φ = p < 0,05 þegar LIFMIOR + metótrexat er borið saman við LIFMIOR

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuð voru marktækt minni hjá LIFMIOR hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en með öndluð samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (liðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 LIFMIOR borið saman við metótrexat, † = p < 0,05 LIFMIOR + metótrexat borið saman við metótrexat og φ = p < 0,05 LIFMIOR + metótrexat borið saman við LIFMIOR

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir LIFMIOR einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu LIFMIOR samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu LIFMIOR eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36% í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á LIFMIOR einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78% 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg LIFMIOR (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni tvíblöndu voru metin í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku. Öryggi og virkni LIFMIOR sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni LIFMIOR var metin í tilviljunarkenndri tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölleiðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) liðbólga eftir aflimun; (4) ósamhverf sóragigt, (5) krabbgigt. Sjúklingar höfðu einnig skellupsoriasis með mild yfirborðssár ≥ 2 cm í þvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%), og barkstera (2%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammtum þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af LIFMIOR eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni rannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru kynnt sem hlutfall sjúklinga sem fengu 20, 50 og 70 skv. ACR og sem hlutfall þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

	% sjúklinga	
	Lyfleysa	LIFMIOR ^a
Svörun hjá sóragigt	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mánuður 3	15	59 ^b
Mánuður 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mánuður 3	4	38 ^b
Mánuður 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mánuður 3	0	11 ^b
Mánuður 6	1	9 ^c
PsARC		
Mánuður 3	31	77 ^b
Mánuður 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR undir húð tvisvar í viku

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

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

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu LIFMIOR var klínísk svörun augljós í fyrsta viðtalstímanum (4 vikur) og viðhélst alla meðhöndlunina þ.e.a.s. 16 mánuði. LIFMIOR var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með LIFMIOR samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og útlímum hjá sjúklingum 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$ eftir 12 mánuði, herra hjá þeim sem fengu LIFMIOR en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (73% vs. 47% í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif LIFMIOR á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á liðskemmdum útlímum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í mörgum samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

	Lyfleysa	Etanercept
Tími	(n = 104)	(n = 101)
Mánuður 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SF = staðalfrávik

a. $p = 0,0001$.

LIFMIOR meðferð leiddi til bættrar hreyfigetu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur var til staðar við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis eyðingarliðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð á gjöf 50 mg einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggikt

Virkni LIFMIOR við hryggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af LIFMIOR tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með LIFMIOR. Stærsta rannsóknin (n=277) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 mm meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggikt Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstærðprandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skammti. Sjúklingar með hryggikt í allri hryggjarsúlunni voru ekki með í rannsókninni. 25 mg skammti af LIFMIOR (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysu, var sprautað undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af hinum 4 flokkum sem notaðir voru við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólgur) og að sá flokkur sem eftir væri hefði ekki versnað. Svaranirnar ASAS 50 og 70 voru metnar á sama hátt nema að miðað var við 50% og 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með LIFMIOR til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu		
	% sjúklinga	
	Lyfleysa N = 139	LIFMIOR N = 138
Svörun hjá hryggiktarsjúklingum		
ASAS 20		
2 vikur	22	46 ^a
3 mánuðir	27	60 ^a
6 mánuðir	23	58 ^a
ASAS 50		
2 vikur	7	24 ^a
3 mánuðir	13	45 ^a
6 mánuðir	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 vikur	2	12 ^b
3 mánuðir	7	29 ^b
6 mánuðir	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. lyfleysa		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. lyfleysu		

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu LIFMIOR, var klínísk svörun greinileg við fyrstu heimsókn (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð í sjúklingum hvort sem þeir voru í samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg LIFMIOR (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólusjúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólugueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu LIFMIOR 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulóman var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólur við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með LIFMIOR. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

Tvíblind klínísk svörun í viku 12	Lyfleysa N=106 til 109*	LIFMIOR N=103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS sjúkdómshlé að hluta til	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$ og c: $p < 0,05$ fyrir LIFMIOR annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skali fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu LIFMIOR (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR.

Hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu LIFMIOR var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig

báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgsjúkdóms.

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

LIFMIOR er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI <50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta 3 aðal óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans sem í boði eru.

Virkni LIFMIOR miðað við aðrar meðferðir er taka til alls líkamans hjá sjúklingum með meðalsvæsinum til svæsinns psoriasis (sem svarar öðrum óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera LIFMIOR beint saman við aðrar óstaðbundnar meðferðir er taka til alls líkamans. Í staðinn hefur öryggi og virkni LIFMIOR verið metið í fjórum slembivals, tvíblindum, samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var fyrsti endapunktur hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI 75 vara (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunngildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fengu LIFMIOR 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI 75 vara (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. LIFMIOR var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar einu samfelldt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur LIFMIOR skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá LIFMIOR (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 143 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með LIFMIOR (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í LIFMIOR hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

Svörun (%)	-----Rannsókn 2-----					-----Rannsókn 3----			-----Rannsókn 4-----		
	Lyfleysa n = 166 vika 12	-----LIFMIOR-----				Lyfleysa n = 193 vika 12	-----LIFMIOR---		Lyfleysa n = 46 vika 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg 2x viku		50 mg 2x viku			25 mg 2x viku	50 mg 2x viku		50 mg 1x viku	50 mg 1x viku
		n = 162 vika 12	n = 162 vika 24 ^a	n = 164 vika 12	n = 164 vika 24 ^a		n = 196 vika 12	n = 196 vika 12		n = 96 vika 12	n = 90 vika 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , hreint eða svo til hreint	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk LIFMIOR 25 mg tvisvar sinnum í viku 13 og 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þess 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjanæðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24 voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til klínískrar versnunar (PASI ≥150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hverki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með LIFMIOR hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferðinni gefi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan LIFMIOR skammti niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk LIFMIOR í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) (p<0,0001). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku í alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem LIFMIOR var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn LIFMIOR

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun LIFMIOR í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölleiðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðalinn svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni ($< 0,2$ mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af LIFMIOR gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með LIFMIOR eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleiri en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihæðni og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdómsins var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleiri en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2 fengu 6 af 25 (24%) sjúklingar sem héldu áfram á LIFMIOR aftur einkenni samanborið við 20 af 22 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á LIFMIOR héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í önnri framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá LIFMIOR í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með LIFMIOR ($n=103$), meðferðar með LIFMIOR ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinri rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með margliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og

22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) LIFMIOR í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að hætta meðferð með eða minnka ráðlagða skammta af LIFMIOR eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni LIFMIOR var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4-17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 75). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í LIFMIOR hópin höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106)	Lyfleysa (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“ ^a , n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðum tímabili (þar sem sjúklingum var endurslembiraðað til að fá LIFMIOR eða lyfleysu, withdrawal period) voru marktækt fleiri sjúklingar í lyfleysuhópnum með sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga í LIFMIOR hópnum. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virgni LIFMIOR 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af LIFMIOR var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásog

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Aðgengi lyfsins (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttnikúrfunni mældist $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ eftir gjöf eins 25 mg skammts af LIFMIOR undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku ($n=21$) var $C_{\max}$ 2,4 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l og AUC var $297 \text{ mg} \cdot \text{klst.}/\text{l}$ og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku ($n=16$) var $C_{\max}$ 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,4 mg/l og AUC var $316 \text{ mg} \cdot \text{klst.}/\text{l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfbóðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að etanercept 50 mg/ml inndæling í einni skipti jafngildi tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi $466 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ fyrir 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku ($N=154$) og $474 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er um það bil, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahlvörf LIFMIOR svipuð hjá iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahlvörfum í konum og körlum.

Línuleg lyfjahlvörf

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahlvörfin, en engar vísbendingar eru um mettnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavæðni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfbóðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrarárfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrarárfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahlvörf voru rannsökuð með því að leggja mat á styrk etanercepts í sermi hjá þátttakendum í klínískum rannsóknunum. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá 65 til 87 ára sjúklingum var svipað og áætluð gildi hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á LIFMIOR á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölíðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg LIFMIOR/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttni ferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og

fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4-17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum LIFMIOR var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurfölur af fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að LIFMIOR sé ekki skaðlegt fyrir gen (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum LIFMIOR og staðlað mál á mjósemi og eiturverkunum þess á ungabörn hafa ekki verið framkvæmdar þar sem í nagdýrum er mynduðust hlutleysandi mótefni.

LIFMIOR fjölgaði ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eituráhrif á musum og rottum eftir einstakan skammt undir húð upp á 2.000 mg/kg eða einstakan skammt að upp á 1.000 mg/kg. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum í cynomolgus öpum við gjöf lyfsins í 4-26 vikur samfellt, gefið undir í húð í 15 mg/kg skömmtum, sem gáfu styrk í sermi sem var meira en 27 sinnum meiri en styrkurinn sem fæst í mönnum eftir 25 mg skammt eins og mælt er með.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Mannitól (E421)

Súkrósa

Trómetamól.

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Geymslupól

4 ár.

Sýnt hefur verið fram á að lyfið viðheldur eðlis- og efnafræðilegum stöðugleika í 6 tíma við hita allt að 25°C þegar búið er að leysa það upp. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði, skal nota uppleyst lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax, er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 6 klukkutímar við hita allt að 25°C, nema blöndun hafi átt sér stað við staðlaðar og fullgildar örverufriar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Það má geyma LIFMIOR við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Varðandi varúðarreglur við geymslu fyrir uppleyst lyf, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (4 ml, gler af tegund I) með gúmmítappa, álhettu og plasthlíf. Með LIFMIOR koma einnota áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf. Sprauturnar eru glersprautur tegund I gler. Hver askja inniheldur 4, 8 eða 24 LIFMIOR hettuglös, 4, 8 eða 24 áfylltar sprautur með leysi, 4, 8 eða 24 nálar, 4, 8 eða 24 millistykki á hettuglös og 8, 16 eða 48 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

LIFMIOR er leyst upp í 1 ml af vatni fyrir stungulyf fyrir notkun og gefið sem inndæling undir húð. LIFMIOR inniheldur engin rotvarnarefni og þess vegna skal gefa lyfið eins fljótt og hægt er, eða innan 6 klst. frá upplausn. Lausnin á að vera tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, laus við kekki, flögur og korn. Það er eðlilegt að eitthvað sitji eftir af hvítri froðu í hettuglasinu. Ekki á að nota LIFMIOR ef allt duftið í glasinu hefur ekki náð að leysast upp innan 10 mínúta. Ef svo er byrjið aftur með nýju glasi.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf uppleysts LIFMIOR hettuglass má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 1
1050 Bruxelles
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

LIFMIOR 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercept.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna próteína og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) milli áttunda eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum. Etanercept er tvíliða, samsett úr tveimur próteinum af ólíkum erfðafræðilegum uppruna sem er útbúin erfðafræðilega með samruna á utanfrymis bindli TNF viðtaka 2 (TNFR2/p75) við Fc svæðið á IgG1. Þessi Fc hluti inniheldur hjörulið sameindarinnar, CH₂ og CH₃ svæðin, en ekki CH₁ svæðin á IgG1. Etanercept inniheldur 934 aínósýrur og mólmassi þess er um það bil 150 kílódalton. Sértek virkni etanercepts er 1,5 x 10⁶ einingar/mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iksýki

LIFMIOR á samt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iksýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

LIFMIOR má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

LIFMIOR er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iksýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að LIFMIOR eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölíðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og marglíðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

LIFMIOR hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 2 ára.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferð hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að LIFMIOR bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölíða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggigt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggigt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundnum meðferðum.

Áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólgueinkennum með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa fánendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið metósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósmeðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með LIFMIOR skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggigt, áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með LIFMIOR öryggiskort fyrir sjúklinga.

LIFMIOR er fánlegt í styrkleikum 10, 25 og 50 mg.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sórágigt, hryggigt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12. vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af LIFMIOR er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með LIFMIOR skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

LIFMIOR skammtar fyrir börn eru byggðir á líkamshæð. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota stungulyfsstofn og leysi fyrir stungulyf eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem eru 62,5 kg eða meira, geta notað tilbúna áfylltar sprautur með föstum skammti eða áfyllta penna.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt en vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakin barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með LIFMIOR ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með inndælingu undir húð (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf LIFMIOR eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf á LIFMIOR stungulyfi“.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með LIFMIOR í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika lífefnalyfja, skal skrá greinilega vörumerki (sérlyfjamerki) og lotunúmer lyfsins sem gefið er, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með LIFMIOR, á meðan og eftir meðferð með LIFMIOR, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið djúpum sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionærusýkingum í tengslum við notkun á LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdyra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna virkra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir faralds sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með LIFMIOR stendur. Hætta skal meðferð með LIFMIOR ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi LIFMIOR meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurtekna sýkingar eða með undirliggjandi ástand sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sýking.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR.

Áður en hafin er meðferð með LIFMIOR, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (leiðbeiningar á hverjum stað geta átt við). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé getið í öryggiskorti sjúklingsins. Læknar sem ávísar lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem er alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja LIFMIOR meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulinn berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með LIFMIOR og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við LIFMIOR meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir LIFMIOR meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. LIFMIOR. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með LIFMIOR hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar LIFMIOR er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal með meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem þróa lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá LIFMIOR. Nota skal LIFMIOR með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf LIFMIOR og anakinra hefur verið tengd aukinni lættni á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð (neutropenia) samanborið við LIFMIOR gjöf söngöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf LIFMIOR og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmi

Nálarhulstrið fyrir áfylltar sprautur inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum þegar það er handleikið eða þegar LIFMIOR er gefið einstaklingi sem vitað er að sé, eða er hugsanlega með ofnæmi fyrir latexi.

Ofnæmisviðbrögð hafa verið tengd LIFMIOR gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með LIFMIOR og hefja viðeigandi meðferð ef upp koma alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislost.

Ónæmisbæling

Möglegt er að TNF blokkar, þar með talið LIFMIOR geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og málörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókni sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smíthættu af hlaupabólu eiga hætta tímabundið á meðferð með LIFMIOR og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfelli voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banaðeiga, hjá börnum, unglingum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka á upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu LIFMIOR. Um helmingur tilvika voru einlæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómur þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið LIFMIOR. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis LIFMIOR. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á LIFMIOR. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímismeðhöndlun með marggildum pneumókokka fjölsýkrunga bóluefni í viku fjögur. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið LIFMIOR svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsýkrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títer samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið LIFMIOR. Þessi mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með LIFMIOR getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem veki grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fólva) á meðan LIFMIOR meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa

sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með LIFMIOR.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en LIFMIOR er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með LIFMIOR og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi LIFMIOR við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplaandi gigtarlyfja.

Notkun LIFMIOR samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Hjartabilun

Læknum ber að gæta varúðar við notkun LIFMIOR hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka LIFMIOR. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun LIFMIOR í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar þar á áætlað var þar sem virkinn var ekki nægjanleg. Niðurstöður, sem eru þó ekki marktækar, frá annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á LIFMIOR meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs samþræðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu LIFMIOR eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist LIFMIOR ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með LIFMIOR var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota LIFMIOR við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar LIFMIOR er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR til viðbótar við hefbundnar meðferðir (sem felur í sér cyklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni LIFMIOR gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með LIFMIOR til meðhöndlunar á Wegener-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með LIFMIOR hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu LIFMIOR, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónsmisaðgerðir áður en meðferð með LIFMIOR hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Bólusjúkdómur í þörmum og æðahjúpsbólga hjá sjúklingum með sjálfvaktu barnaliðagigt Greint hefur verið frá bólusjúkdómi í þörmum og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvaktu barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með LIFMIOR samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu LIFMIOR og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkynningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á LIFMIOR meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með LIFMIOR og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku venjulega skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvítra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar LIFMIOR hefur verið gefið samtímis glúkókortikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á LIFMIOR meðferð standur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærri við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almenna þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfstafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram að kin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90) eða órétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samvinnu, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota LIFMIOR á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu LIFMIOR á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af LIFMIOR.

Brjóstagjöf

Tilkynnt hefur verið um útskilnað etanercepts í brjóstamjólki eftir gjöf undir húð. Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Þar sem immúnóglóbúlín, sem og mörg önnur lyf, geta skilist út með brjóstamjólk, er nauðsynlegt að taka ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með LIFMIOR byggða á ávinningi brjóstagjafarinnar fyrir barnið og ávinningi meðferðarinnar fyrir konuna.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eituráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrifa þæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), ofnæmisviðbrögð, myndun mótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun LIFMIOR. TNF-blokkar, eins og LIFMIOR, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með LIFMIOR. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og

sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun LIFMIOR, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við LIFMIOR notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klíniskum rannsóknum hjá fullorðnum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffæraakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fá aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algeng ($\geq 1/10$); algeng ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæf ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæf ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); kemur örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Kemur örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blóðrubólga, húðsýking)*		Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)	Berklar, tæfnasýsýking (þ.m.t. úpar sýking), frumdýrabakteríu-, óðæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)*		Endurvakning lifrabólgu B, listería
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)			Krabbamein í húð sem er ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4)	Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði		Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4)
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð	Blóðfrumnafæð*	Vanmyndunarblóðleysi*	Traffrumnager með rauðkornaáti, (stórátfrumuvirkju nærheilkenni)*
Ónæmiskerfi		Ófnæmisviðbrögð (sjá Húð og andirhúð), sjálfsmótefnamýndun*	Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis))	Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis)		Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)
Taugakerfi				Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænisggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænuþólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni,		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
				krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiddra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog		
Augu			Æðahjúpsbólga, hvítubólga			
Hjarta			Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4)	Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4)		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning lungum)*		
Lifur og gall			Hækkuð lifrarendím*	Sjálfsnæmið frá bólga*		
Húð og undirhúð		Kláði, útbrot	Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lik útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, meðalbólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaroði, húðskæningsviðbrögð	Eitrunardreplos í húðþekju	
Stoðkerfi og stoðvefur				Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur bólga)*	Hiti				

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Illkynja axli og illkynja eitilfrumufjölgun

Enthúndrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á LIFMIOR sem stóðu yfir í um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með LIFMIOR og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknunum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sjúklingum með sóragigt í LIFMIOR meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eítillæxum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eítillæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR en hjá þeim sem fengu lyfleysu (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í LIFMIOR hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barksteinn eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem tilfelli á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörun á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknnum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfi í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með LIFMIOR. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, hægubólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartabælsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skatabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tvíggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR einu sér eða metótrexati einu sér eða LIFMIOR og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með LIFMIOR og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með LIFMIOR og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og gallnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaproti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun LIFMIOR; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með LIFMIOR í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með LIFMIOR geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við LIFMIOR, þar með talið djúpar sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster), bakteríu- (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknnum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu LIFMIOR. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna djúpra sveppasýkinga. Algengustu djúpu sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til djúprar

sveppasýkingar. Meirihluti tilfella sem enduðu með dauða var hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapunkta. Af þeim iktýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir andkjarna mótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærri í LIFMIOR hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærri við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu LIFMIOR samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á LIFMIOR á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtíma meðferðar LIFMIOR á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráttum blá- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir útliti og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum) sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með LIFMIOR og anakinra, var tíðni alvarlegar sýkingar hærra hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR eitt sér og 2% af sjúklingum (3/139) fengu dauðfyrmingafæð (neutropenia) (heildarfjöldi dauðfyrminga $<1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með dauðfyrmingafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarensím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrabólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og

tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum ihugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatrufnanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvef eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með LIFMIOR stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum var svipaður hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á LIFMIOR í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tíðni nokkurra aukaverkana var hærrí hjá liðagigtarbörnunum 69 sem fengu LIFMIOR í 3 mánuði en hjá fullorðnu iktsýkisjúklingunum 349. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (17%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bólgusjúkdómi í börnum og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu LIFMIOR meðferð, þar með talin örfá tilfelli þar sem reynt var að gefa lyfið aftur eftir hlé á lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmaður er hvattur til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtur

Í klínískum rannsóknum á iktsýkisjúklingum kom ekki í ljós sá skammtur sem veldur eitúráhrifum í iktsýkisjúklingum. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² upphafsskammtur gefinn í æð, og fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af LIFMIOR undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við LIFMIOR er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar. TNF-alfa blokkar (Tumor necrosis factor alpha), ATC flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtókín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og psoriasis blettum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga

með hryggikt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept keppir við TNF um bindingu við sinn eigin frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cytókin sem bindast við tvo mismunandi yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir eru til himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndar viðtakar eins og etanercept bindast betur við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari í keppni við TNF um bindingu við sína eigin viðtaka. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF. Verkunarmáti etanercept er talinn vera tengdur keppni þess við TNF um bindingu við yfirborðsfrumuviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem störmast af öðrum sameindum (t.d. cytókinar, viðloðunar sameindir eða próteínasir) sem mynda svæði sem er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggikt, einni rannsókn á fullorðnum með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun LIFMIOR í tvíblindri, slembiröðuðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna iktsýkisjúklinga sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarvirknum 10 mg af LIFMIOR, 25 mg af LIFMIOR eða lyfleysa voru gefin undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem % bati á iktsýkinni með því að nota ACR-(American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hætt eftir 3 og 6 mánuði í LIFMIOR hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: LIFMIOR 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: LIFMIOR 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ LIFMIOR borið saman við lyfleysu á öllum tímavörðum fyrir ACR 20 og ACR 50 svörun).

Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu LIFMIOR náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanboreð við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í LIFMIOR hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Svörun var háð skammtastærð, svörun við 10 mg skammtinum var á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. LIFMIOR var verulega betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fítlun, lífsþrótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í LIFMIOR hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanboreð við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

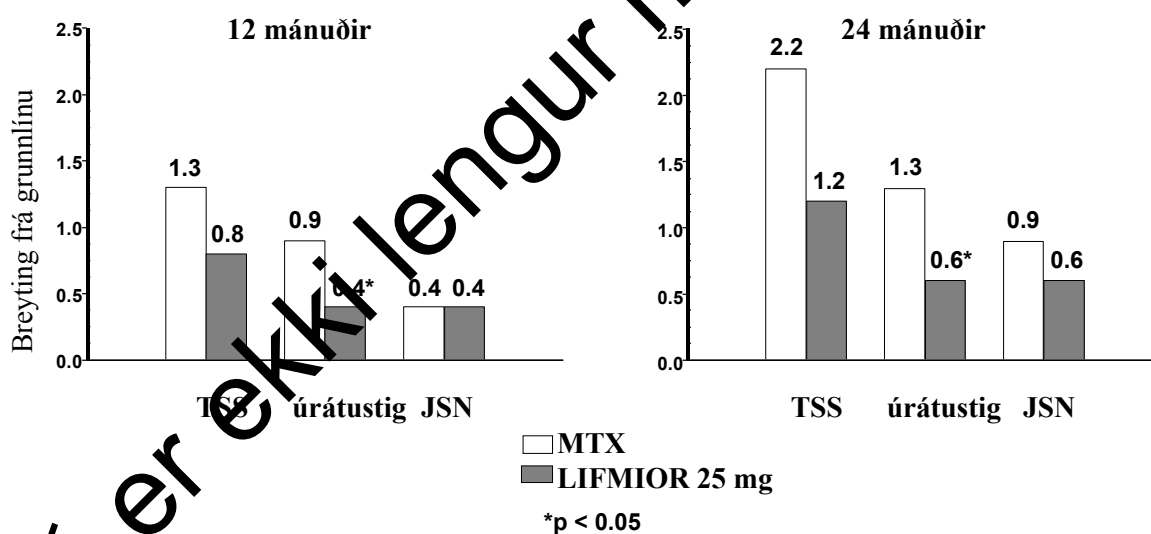
Eftir að meðhöndlun með LIFMIOR var hætt, komu almenn gigtareinkenni venjulega upp innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við LIFMIOR hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda

meðferð með LIFMIOR. Áframhaldandi svörun hefur sést í allt að 10 ár í opinni framlengdri rannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með LIFMIOR.

Virkni LIFMIOR var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá, 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og LIFMIOR 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 – 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðhöndlun með LIFMIOR 25 mg sýndi áberandi bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgen var tekið af höndum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af LIFMIOR 10 mg hafði að meðaltali minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. LIFMIOR 25 mg skammtur hafði mun meiri áhrif en metótrexat á úrátustiginn áac við 12 og 24 mánaða tímabil. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og LIFMIOR 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: LIFMIOR borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Þannari slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með LIFMIOR og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með LIFMIOR og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði

kom einnig í ljós marktækur yfirburður LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati.

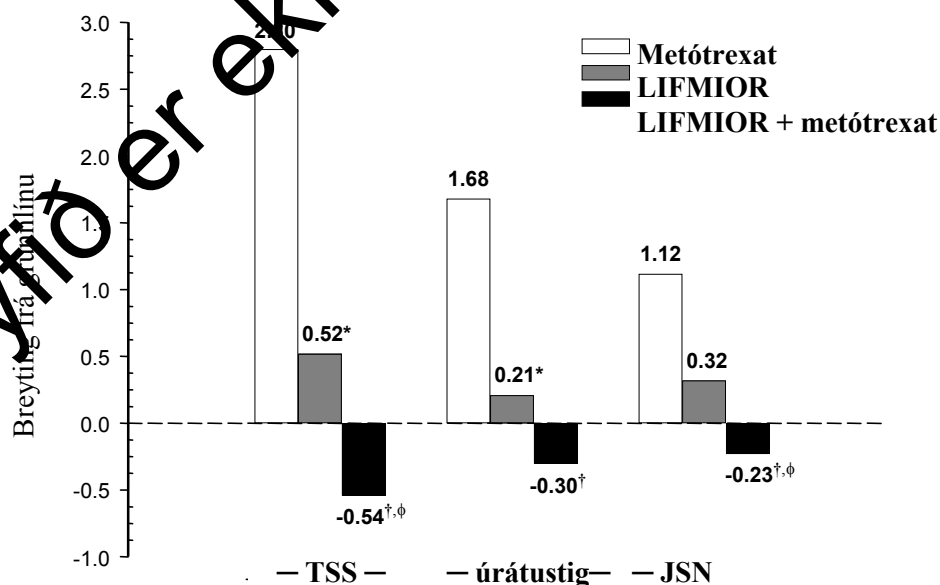
Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

Endapunktur (endpoint)	Metótrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metótrexat (n = 231)
ACR svörun^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			
Upphaflegt mat ^b	5,5	5,7	5,5
Mat gert í viku 52 ^b	3,0	3,0	2,5 ^{†,φ}
Rénun ^c	14%	18%	57% ^{†,φ}
HAQ			
Upphafs gildi	1,7	1,7	1,8
Gildi í viku 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð
b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6
Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar LIFMIOR + metótrexat er borið saman við metótrexat
φ = p < 0,05 þegar LIFMIOR + metótrexat er borið saman við LIFMIOR

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá LIFMIOR hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = $p < 0,05$ LIFMIOR borið saman við metótrexat, † = $p < 0,05$ LIFMIOR + metótrexat borið saman við metótrexat og $\phi = p < 0,05$ LIFMIOR + metótrexat borið saman við LIFMIOR

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir LIFMIOR einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði. hærra hjá þeim sem fengu LIFMIOR samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu LIFMIOR eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á LIFMIOR einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 70%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg LIFMIOR (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 420 sjúklingum með virka lútsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku. Öryggi og virkni LIFMIOR sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkennalútsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar. Sýnt var fram á að inndæling með einum skammti af 50 mg/ml jafngildir tveimur samtímis inndælingum af 25 mg/ml.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni LIFMIOR var metin í tilviljunarkenndri tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgirnir liðir og ≥ 3 aumir liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölíðagigt (gigtahútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) liðbólgur eftir aflimun; (4) ósamhverf sóragigt; (5) hryggigt. Sjúklingar höfðu einnig skellupsoriasis með mild yfirborðssár ≥ 2 cm í hvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%) og biskvers (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/ viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af LIFMIOR eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með lútsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni rannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru kynnt sem hlutfall sjúklinga sem fengu 20, 50 og 70 skv. ACR og sem hlutfall þeirra sem sýndu ≥ 50 skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigta sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

	Lyfleysa n = 104	% sjúklinga LIFMIOR ^a n = 101
Svörun hjá sóragigt		
ACR 20		
Mánuður 3	15	59 ^b
Mánuður 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mánuður 3	4	38 ^b
Mánuður 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mánuður 3	0	11 ^b
Mánuður 6	1	9 ^c
PsARC		
Mánuður 3	31	72 ^b
Mánuður 6	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR undir húð tvisvar í viku

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

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

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu LIFMIOR var klínísk svörun augljós í fyrsta viðtalstímanum (4 vikur) og viðhélst alla meðhöndlunina þ.e.a.s. í 6 mánuði. LIFMIOR var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með LIFMIOR samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðar eftir 0, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu LIFMIOR en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (73% vs. 67% í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif LIFMIOR á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á liðskemmdum og fötlunum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í mörgum samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

Tími	Lyfleysa (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mánuður 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SF = staðalfrávik

a. $p = 0,0001$.

LIFMIOR meðferð leiddi til bættrar hreyfigetu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur var til staðar við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hrygggikt og psoriasis eyðingarliðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð á gjöf 50 mg einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hrygggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hrygggikt

Virkni LIFMIOR við hrygggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af LIFMIOR tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með LIFMIOR. Stærsta rannsóknin (n=277) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hrygggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 mm meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hrygggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstæmrandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skammti. Sjúklingar með hrygggikt í allri hryggjarsúlunni voru ekki með í rannsókninni. 25 mg skammti af LIFMIOR (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysu, var sprautað undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af hinum 4 flokkum sem notaðir voru við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólgur) og að sá flokkur sem eftir væri hefði ekki versnað. Svaranirnar ASAS 50 og 70 voru metnar á sama hátt nema að miðað var við 50% og 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með LIFMIOR til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

Svörun hjá hryggjarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu		
	% sjúklinga	
	Lyfleysa N = 139	LIFMIOR N = 138
Svörun hjá hryggjarsjúklingum		
ASAS 20		
2 vikur	22	46 ^a
3 mánuðir	27	60 ^a
6 mánuðir	23	58 ^a
ASAS 50		
2 vikur	7	24 ^a
3 mánuðir	13	45 ^a
6 mánuðir	10	42 ^a
ASAS 70		
2 vikur	2	12 ^b
3 mánuðir	7	29 ^b
6 mánuðir	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. lyfleysa		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. lyfleysu		

Meðal sjúklinga með hrygggikt sem fengu LIFMIOR, var klínísk svörun greinileg við fyrstu heimsókn (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð í sjúklingum hvort sem þeir voru í samhlíða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg LIFMIOR (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólusjúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu LIFMIOR 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulóman var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgu við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför sk. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með LIFMIOR. Marktæk framför kom einnig fram sk. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

Tvíblind klínísk svörun í viku 12	Lyfleysa N=106 til 109*	LIFMIOR N=103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS sjúkdómshlé að hluta til	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$ og c: $p < 0,05$ fyrir LIFMIOR annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skali fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu LIFMIOR (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR.

Hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu LIFMIOR var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig

báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgsjúkdóms.

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

LIFMIOR er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI <50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta 3 aðal óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans sem í boði eru.

Virkni LIFMIOR miðað við aðrar meðferðir er taka til alls líkamans hjá sjúklingum með meðalsvæsinum til svæsinns psoriasis (sem svarar öðrum óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera LIFMIOR beint saman við aðrar óstaðbundnar meðferðir er taka til alls líkamans. Í staðinn hefur öryggi og virkni LIFMIOR verið metið í fjórum slembivals, tvíblindum, samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var fyrsti endapunktur hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI 75 svörum (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörum)) miðað við grunngildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fengu LIFMIOR 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI 75 svörum (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. LIFMIOR var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar einu samfellt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur LIFMIOR skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá LIFMIOR (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 143 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörum í hópnum sem meðhöndlaður var með LIFMIOR (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í LIFMIOR hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan.

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

Svörun (%)	-----Rannsókn 2-----				-----Rannsókn 3----			-----Rannsókn 4-----			
	Lyfleysa n = 166 vika 12	-----LIFMIOR-----				Lyfleysa n = 193 vika 12	---LIFMIOR---		Lyfleysa n = 46 vika 12	---LIFMIOR---	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2x viku	2x viku	2x viku	2x viku		viku	viku		1x viku	1x viku
		n = 162 vika 12	n = 162 vika 24 ^a	n = 164 vika 12	n = 164 vika 24 ^a	n = 196 vika 12	n = 196 vika 12	n = 196 vika 12	n = 46 vika 12	n = 96 vika 12	n = 90 vika 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	82*
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	57*
DSGA ^b , hreint eða svo til hreint	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfraðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk LIFMIOR 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR kom þar marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versunar (PASI ≥150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einhverji psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki var vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með LIFMIOR hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan LIFMIOR skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svöruninni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk LIFMIOR í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) (p<0,0001). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í lang tíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem LIFMIOR var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn LIFMIOR

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun LIFMIOR í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölleiðagigt, fjölleiðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæсна sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni ($< 0,2$ mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af LIFMIOR gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með LIFMIOR eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðan mat ræknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á LIFMIOR aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á LIFMIOR héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá LIFMIOR í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Í langtíma öryggi einlyfjameðferðar með LIFMIOR ($n=103$), meðferðar með LIFMIOR ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýningar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýningar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með margliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) LIFMIOR í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi

klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að hætta meðferð með eða minnka ráðlagða skammta af LIFMIOR eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni LIFMIOR var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4-17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í LIFMIOR hópin höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópin.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106)	Lyfleysa (N = 105)
PASI 75, n (%)	74 (70%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	89 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabili fengu allir sjúklingar LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur í viðbót. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem sjúklingum var endurslembiraðað til að fá LIFMIOR eða lyfleysu, withdrawal period) voru marktækt fleiri sjúklingar í lyfleysuhópnum með sjúkdómsbakslog (tap á PASI 75 svörun)samanborið við sjúklinga í LIFMIOR hópnun. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virgni LIFMIOR 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af LIFMIOR var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásög

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Aðgengi lyfsins (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttníkúrfunni mældist $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ eftir gjöf eins 25 mg skammts af LIFMIOR undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku (n=21) var C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l og AUC var 297 mg•klst./l og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku (n=16) var C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l og AUC var 316 mg•klst./l. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að etanercept 50 mg/ml inndæling í eitt skipti jafngildi tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi 466 µg•klst./ml fyrir 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku (N=154) og 474 µg•klst./ml fyrir 25 mg tvisvar í viku (N=148).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en hún er mín 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf LIFMIOR svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línuleg lyfjahvörf

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin en engar vísbendingar eru um metnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þyagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrastarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð með því að leggja mat á styrk etanercepts í sermi hjá þátttakendum í klínískum rannsóknunum. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá 65 til 87 ára sjúklingum var svipað og áætluð gildi hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á LIFMIOR á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg LIFMIOR/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttni ferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4-17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu

1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum LIFMIOR var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að LIFMIOR sé ekki skaðlegt fyrir gen (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum LIFMIOR og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess á ungabörn hafa ekki verið framkvæmdar þar sem í nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

LIFMIOR fjölgaði ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eituráhrif í músum og rottum eftir einstakan skammt undir húð upp á 2.000 mg/kg eða einstakan skammt í æð upp á 1.000 mg/kg. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum í cynomolgus öpum við gjöf lyfsins í 4-26 vikur samfelldt, gefið undir húð í 15 mg/kg skömmtum, sem gáfu styrk í sermi sem var meira en 27 sinnum hærri en styrkurinn sem fæst í mönnum eftir 25 mg skammt eins og mælt er með.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósa
Natríum klóríð
L-Argínín hýdróklóríð
Natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat
Natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Það má geyma LIFMIOR við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Litlaus sprauta úr gleri (gler af tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, nálarhettu úr gummii og plastbullu.

Hver askja inniheldur 4, 8 eða 24 áfylltar sprautur með LIFMIOR og 4, 8 eða 24 sprittklúta. Nálarhulstrið inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex) (sjá kafla 4.4). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Litlaus sprauta úr gleri (gler af tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, nálarhettu úr gúmmí og plastbullu. Hver askja inniheldur 2, 4 eða 12 áfylltar sprautur með LIFMIOR og 2, 4 eða 12 sprittklúta. Nálarhulstrið inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex) (sjá kafla 4.4). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en LIFMIOR er gefið á að leyfa LIFMIOR einnota áfylltu sprautunni að ná stofuhita (um það bil 15 til 30 mínútur). Ekki á að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllta sprautan nær stofuhita. Lausnin skal vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hálfvagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf á LIFMIOR stungulyfi“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það er fundið fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum. Etanercept er tvíliða, samsett úr tveimur próteinum af ólíkum erfðafræðilegum uppruna sem er útbúin erfðafræðilega með samruna á milli svæðis bindli TNF viðtaka 2 (TNFR2/p75) við Fc svæðið á IgG1. Þessi Fc hluti inniheldur hjörulís sameindarinnar, CH₂ og CH₃ svæðin, en ekki CH₁ svæðin á IgG1. Etanercept inniheldur 934 amínósýrur og mólmassi þess er um það bil 150 kílódalton. Sértek virkni etanercepts er $1,7 \times 10^6$ eininga/mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

LIFMIOR ásamt metótrexat er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svæsinni við sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs) þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

LIFMIOR má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

LIFMIOR er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni þara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að LIFMIOR eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölíðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og marglíðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörum með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

LIFMIOR hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 2 ára.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að LIFMIOR bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt, og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins

Áslægur hryggbólusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggikt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundnum meðferðum.

Áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólguþekki með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólguþekki gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðal svæsin til svæsin skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu tegna, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclosporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsin skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagöf

Meðferð með LIFMIOR skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki sjúlfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggikt, áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með LIFMIOR öryggiskort fyrir sjúklinga.

LIFMIOR áfyllti lyfjapenninn er fáanlegur í 50 mg styrkleika. Aðrar gerðir LIFMIOR eru fáanlegar í 10, 25 og 50 mg styrkleika.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af LIFMIOR er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með LIFMIOR skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

LIFMIOR skammtar fyrir börn eru byggðir á líkamspýngd. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota stungulyfsstofn og leysi fyrir stungulyf eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem eru 62,5 kg eða meira, geta notað tilbúna afylltar sprautur með föstum skammti eða áfyllta penna.

Sjálfvakinn barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg sýndaleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölleiða sjálfvakta barnaliðagigt sem vegna minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinn barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Se endurmeðferð með LIFMIOR ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með inndælingu undir húð (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Notkun MYCLIC áfyllta lyfjapennans til inndælingar á LIFMIOR“.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með LIFMIOR í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika lífefnalyfja, skal skrá greinilega vörumerki (sérlyfjaheiti) og lotunúmer lyfsins sem gefið er, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með LIFMIOR, á meðan og eftir meðferð með LIFMIOR, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs staðercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið djúpum sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdýra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir faralds sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með LIFMIOR stendur. Hætta skal meðferð með LIFMIOR ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi LIFMIOR meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurtekna sýkingar eða með undirliggjandi ástand sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfelli virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR.

Áður en hafin er meðferð með LIFMIOR, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berkla sýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (leiðbeiningar á hverjum stað geta átt við). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé getið í öryggiskorti sjúklingsins. Læknar sem ávísar lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem er alvarlega veikur eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja LIFMIOR meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulin berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með LIFMIOR og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við LIFMIOR meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir LIFMIOR meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. LIFMIOR. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með LIFMIOR hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar LIFMIOR er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem þróa lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá LIFMIOR. Nota skal LIFMIOR með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf LIFMIOR og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð (neutropenia) samanborið við LIFMIOR gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf LIFMIOR og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR í klínískum tilraunum leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd LIFMIOR gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með LIFMIOR og hefja viðeigandi meðferð ef upp koma alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislost.

Nálarhlifin fyrir áfyllta lyfjapennanirnið hieldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum þegar það er handledið eða þegar LIFMIOR er gefið einstaklingi sem vitað er að sé eða er hugsanlega með ofnæmi fyrir latexi.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF-blokkar, þar með talið LIFMIOR geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða hægtingu á fjölda svarfrumna.

Þessir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með LIFMIOR og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu LIFMIOR. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið LIFMIOR. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa saman við LIFMIOR. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á LIFMIOR. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímismeðhöndlun með marggildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í viku fjögur. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið LIFMIOR svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með yfirfrumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títer samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið LIFMIOR. Klínískt mikilyggi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með LIFMIOR getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Þævingar á blóðhag

Skýnt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fólva) á meðan LIFMIOR meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með LIFMIOR.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá

sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðursviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðursviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en LIFMIOR er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með LIFMIOR og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi LIFMIOR við samtímis notkun annarra sjúkdómsthemprandi gigtarlyfja.

Notkun LIFMIOR samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljós meðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Hjartabilun

Læknum ber að gæta varúðar við notkun LIFMIOR hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakabátta, hjá sjúklingum sem eru að taka LIFMIOR. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun LIFMIOR í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrr en áætlað var þar sem virknin var ekki nægjanleg. Niðurstöður, sem eru þó ekki marktækar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á LIFMIOR meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiráðaðri samniburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu LIFMIOR eða lyfleysu til frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist LIFMIOR ekki og hlutfæði sjúklinga sem fengu meðferð með LIFMIOR var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota LIFMIOR við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar LIFMIOR er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegener-hnúðabólgur

Samniburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR til viðbótar við hefðbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkórtikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni LIFMIOR gegn Wegener-hnúðabólgum. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með LIFMIOR til meðhöndlunar á Wegener-hnúðabólgum.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með LIFMIOR hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu LIFMIOR, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisáðgerðir áður en meðferð með LIFMIOR hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Bólusjúkdómur í þörmum og æðahjúpsbólga hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt. Greint hefur verið frá bólusjúkdómi í þörmum og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með LIFMIOR samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókninni fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu LIFMIOR og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og dauðfyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á LIFMIOR meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með LIFMIOR og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR, kynsláttur tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku venjulega skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á fjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar LIFMIOR hefur verið gefið samtímis glúkórtikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á LIFMIOR meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3508), kom ekki fram aukin hættan á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári nýbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota LIFMIOR á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu LIFMIOR á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikur eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af LIFMIOR.

Brjóstgjöf

Tilkynnt hefur verið um útskilnað etanercepts í brjóstamjólk eftir gjöf undir húð. Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Þar sem immúnóglóbúlín, sem og mörg önnur lyf, geta skilst út með brjóstamjólk, er nauðsynlegt að taka ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með LIFMIOR byggða á ávinningi brjóstgjafarinnar fyrir barnið og ávinningi meðferðarinnar fyrir konuna.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eituráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almennt æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á orggi

Algerustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roð og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), ofnæmisviðbrögð, myndun mótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun LIFMIOR. TNF-blokkar, eins og LIFMIOR, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með LIFMIOR. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun LIFMIOR, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og

örsjaldan í úttaugakerfi við LIFMIOR notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fá aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algeng ($\geq 1/10$); algeng ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæf ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæf ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); kemur örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)*		Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum snikjudýra)*	Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdýra-, bakteríu-, ódæmigerðar mykóbakteríu, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)*		Endurvakning lifrabólgu B, listeria
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4)	Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði		Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4)
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnaþæð, dæmfrumnaþæð	Blóðfrumnaþæð*	Vanmyndunarblóðleysi*	Traffrumnager með rauðkornaáti, (stórátfrumuvirkju narheilkenni)*
Öfnæmiskerfi		Öfnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð) sjálfsmóteftunir, undun*	Vöðubólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis))	Alvarleg öfnæmis-/öfnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis)		Versnun á einkennum húð- og vöðubólgu (dermatomyositis)
Taugakerfi				Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænusiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænubólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssvipting		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
				gu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog		
Augu			Æðahjúpsbólga, hvítubólga			
Hjarta			Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4)	Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4)		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)*		
Lifur og gall			Hækkuð lifrarensím*	Sjálfsmisliðarabólga*		
Húð og undirhúð		Kláði, útbrot	Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis), reykhogaróð, húðskælingsviðbráð)	Eitrunarþreplos í húð	
Stoðkerfi og stoðvefur				Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)*	Hiti				

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunarinnar hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á LIFMIOR sem stóðu yfir í um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með LIFMIOR og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 1.114 sjúklingar með illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sjúklingum með sórágigt í LIFMIOR meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggíkt sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var notað í meðhöndlun á iktsýki, sórágigt, hryggíkt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkanna var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í LIFMIOR hópnunum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknunum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% íktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuðum með LIFMIOR. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartaþelsbólgu, bólgur í munnagarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), kinnabólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR einu sér eða metótrexati einu sér eða LIFMIOR og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með LIFMIOR og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikum í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptokokka, vöðvaproti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sörngest, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun LIFMIOR; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríu-, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með LIFMIOR í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við íktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með LIFMIOR geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við LIFMIOR, þar með talið djúpar sveppa-, sníkjalýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster), bakteríu- (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu LIFMIOR. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilfella 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna djúpra sveppasýkinga. Algengustu djúpu sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til djúprar sveppasýkingar. Meirihluti tilfella sem enduðu með dauða var hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapunkta. Af þeim

iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir andkjarna mótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærri í LIFMIOR hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærri við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu LIFMIOR samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á LIFMIOR á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtíma meðferðar LIFMIOR á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir útliti og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með LIFMIOR og anakinra, var tíðni alvarlegar sýkingar hærri en hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR eitt sér og 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $<1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarensím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrarbólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni

um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvæf eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með LIFMIOR stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum svipaður hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á LIFMIOR í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tíðni nokkurra aukaverkana var hærri hjá liðagigtarbörnunum 69 sem fengu LIFMIOR í 3 mánuði en hjá fullorðnu iktsýkisjúklingunum 349. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stóratfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá þarmabólgu og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu LIFMIOR meðferð, þar með talin örfá tilfelli þar sem reynt var að gefa lyfið aftur eftir hlé á lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4 til 17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum á iktsýkisjúklingum kom ekki í ljós sá skammtur sem veldur eitiráhrifum í iktsýkisjúklingum. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² upphafsskammtur gefinn í æð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af LIFMIOR undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við LIFMIOR er ekki þekkt.

5. LYFJANFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfjfræðingur

Þökkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar. TNF-alfa blokkar (Tumor necrosis factor alpha), ATC flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtókín í bólguferli iktsýki. Hækkad gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og psoriasis blettum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggikt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept keppir við TNF um bindingu við sinn eigin frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cýtókín sem bindast við tvo mismunandi yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir eru til himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndar viðtakar eins og etanercept bindast betur við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari í keppni við TNF um bindingu við sína eigin viðtaka. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaður í byggingu á tvenndarviðtökum í för með lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera tengdur keppni þess við TNF um bindingu við yfirborðsfrumuviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnast af öðrum sameindum (t.d. cýtókinar, viðloðunar sameindir eða próteínasir) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðar rannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggikt, einni rannsókn á fullorðnum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun LIFMIOR í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna iktsýkisjúklinga sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. 10 mg af LIFMIOR, 25 mg af LIFMIOR eða lyfleysa voru gefin undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem % bati á iktsýkinni með því að nota ACR-(American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærri eftir 3 og 6 mánuði í LIFMIOR hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: LIFMIOR 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: LIFMIOR 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ LIFMIOR borið saman við lyfleysu á öllum tímapunktum fyrir ACR 20 og ACR 50 svörun).

Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu LIFMIOR náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í LIFMIOR hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eða 3 mánuði. Svörun var háð skammtastærð, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. LIFMIOR var verulega betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heildarþeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsprótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu öðrið framfarir hjá þátttakendum í LIFMIOR hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu..

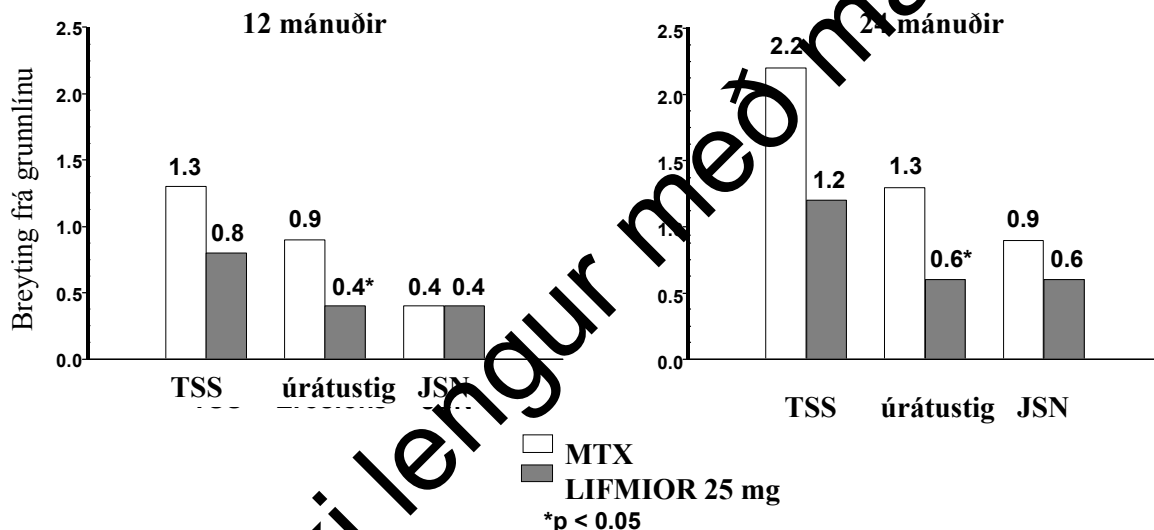
Eftir að meðhöndlun með LIFMIOR var hætt, komu almenn gigtareinkenni venjulega upp innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við LIFMIOR hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með LIFMIOR. Áframhaldandi svörun hefur sést í allt að 10 ár í opinni framlengdri rannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með LIFMIOR.

Virkni LIFMIOR var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá, 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku

og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og LIFMIOR 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 – 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðhöndlun með LIFMIOR 25 mg sýndi áberandi bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgen var tekið af höndum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af LIFMIOR 10 mg hafði að meðaltali minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. LIFMIOR 25 mg skammtur hafði mun meiri áhrif en metótrexat á úrátustig miðað við 12 og 24 mánaða tímabil. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og LIFMIOR 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: LIFMIOR borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með LIFMIOR og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstempandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með LIFMIOR og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati.

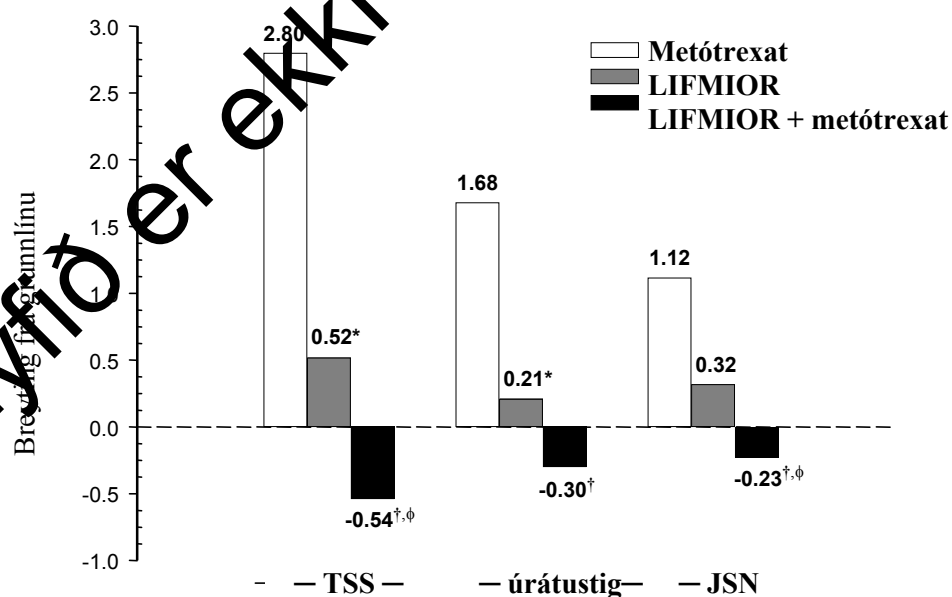
Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

Endapunktur (endpoint)	Metótrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metótrexat (n = 231)
ACR svörun^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			
Upphaflegt mat ^b	5,5	5,7	5,5
Mat gert í viku 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Rénun ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Upphafs gildi	1,7	1,7	1,8
Gildi í viku 52	1,1	1,0	1,1 ^{†,φ}

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð
b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6
Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar LIFMIOR og metótrexat er borið saman við metótrexat
φ = p < 0,05 þegar LIFMIOR + metótrexat er borið saman við LIFMIOR

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá LIFMIOR hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjan meðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá þrjárjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (meðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 LIFMIOR borið saman við metótrexat, † =

$p < 0,05$ LIFMIOR + metótrexat borið saman við metótrexat og $\phi = p < 0,05$
LIFMIOR + metótrexat borið saman við LIFMIOR

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir LIFMIOR einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu LIFMIOR samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu LIFMIOR eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36% í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á LIFMIOR einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 72%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg LIFMIOR (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 420 sjúklingum með virka niðurstöðu. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku. Öryggi og virkni LIFMIOR sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni sjúkdóms eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar. Inndæling með einum skammti af 50 mg/ml jafngildir tveimur samtímis inndælingum af 25 mg/ml.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni LIFMIOR var metin í tilviljunarkenndri tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18–70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgirnir liðir og ≥ 3 aumir liðir) og með a.m.k. einn af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölleiðagigt (gigtarínútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) liðbólga eftir aflimun; (4) ósamhverf sóragigt; (5) hryggigt. Sjúklingar höfðu einnig skellupsoriasis með mild yfirborðssár ≥ 2 cm í þvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%), og barkterí (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/ viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af LIFMIOR eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með psýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni rannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru kynnt sem hlutfall sjúklinga sem fengu 20, 50 og 70 skv. ACR og sem hlutfall þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

	% sjúklinga	
	Lyfleysa	LIFMIOR ^a
Svörun hjá sóragigt	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mánuður 3	15	59 ^b
Mánuður 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mánuður 3	4	38 ^b
Mánuður 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mánuður 3	0	11 ^b
Mánuður 6	1	9 ^c
PsARC		
Mánuður 3	31	73 ^c
Mánuður 6	23	70 ^c

a: 25 mg LIFMIOR undir húð tvisvar í viku

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

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

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu LIFMIOR var klínísk svörun augljós í fyrsta viðtalstímanum (4 vikur) og viðhélst alla meðhöndlunina þ.e.a.s. í 6 mánuði. LIFMIOR var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lyfleysa psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með LIFMIOR samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum í upphafi og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflu niðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu LIFMIOR en hjá þeim sem fengu lyfleysu (73% vs. 47% í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif LIFMIOR á versnun samkvæmt röntgenmynd, höldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í mörgum samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

	Lyfleysa	Etanercept
Tími	(n = 104)	(n = 101)
Mánuður 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SF = staðalfrávik

a. $p = 0,0001$.

LIFMIOR meðferð leiddi til bættrar hreyfigetu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur var til staðar við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis eyðingarliðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð á gjöf 50 mg einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggikt

Virkni LIFMIOR við hryggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af LIFMIOR tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með LIFMIOR. Stærsta rannsóknin (n=277) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 50 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstíðandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skammti. Sjúklingar með hryggikt í allri hryggjarsúlunni voru ekki með í rannsókninni. 25 mg skammti af LIFMIOR (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysu, var sprautað undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af hinum 4 flokkum sem notaðir voru við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólgur) og að sá flokkur sem eftir væri hefði ekki versnað. Svaranirnar ASAS 50 og 70 voru metnar á sama hátt nema að miðað var við 50% og 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með LIFMIOR til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu		
	% sjúklinga	
Svörun hjá hryggiktarsjúklingum	Lyfleysa N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20 :		
2 vikur	22	46 ^a
3 mánuðir	27	60 ^a
6 mánuðir	23	58 ^a
ASAS 50		
2 vikur	7	24 ^a
3 mánuðir	13	45 ^a
6 mánuðir	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 vikur	2	12 ^b
3 mánuðir	7	29 ^b
6 mánuðir	5	28 ^b
a: p < 0,001, LIFMIOR vs. Lyfleysa		
b: p = 0,002, LIFMIOR vs. lyfleysu		

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu LIFMIOR, var klínísk svörun greinileg við fyrstu heimsókn (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð í sjúklingum hvort sem þeir voru í samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg LIFMIOR (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg LIFMIOR gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólguæyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblindu tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afbætur í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblindu tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu LIFMIOR 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgu við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför sky. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með LIFMIOR. Marktæk framför kom einnig fram kv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

Tvíblind klínísk svörun í viku 12	Lyfleysa N=106 til 109*	LIFMIOR N=103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS sjúkdómshlé að hluta til	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$ og c: $p < 0,05$ fyrir LIFMIOR annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu LIFMIOR (n=95) samanborið við 0,8 fyrir þeim sem fengu lyfleysu (n=105) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR.

Hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu LIFMIOR var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig

báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgsjúkdóms.

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

LIFMIOR er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI <50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta 3 aðal óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans sem í boði eru.

Virkni LIFMIOR miðað við aðrar meðferðir er taka til alls líkamans hjá sjúklingum með meðalsvæsinum til svæsinns psoriasis (sem svarar öðrum óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera LIFMIOR beint saman við aðrar óstaðbundnar meðferðir er taka til alls líkamans. Í staðinn hefur öryggi og virkni LIFMIOR verið metið í fjórum slembivals, tvíblindum, samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var fyrsti endapunktur hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI 75 vara (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunngildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fengu LIFMIOR 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI 75 vara (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. LIFMIOR var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar einu samfelldt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur LIFMIOR skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá LIFMIOR (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 143 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með LIFMIOR (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í LIFMIOR hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

Svörun (%)	-----Rannsókn 2-----				-----Rannsókn 3-----				-----Rannsókn 4-----			
	Lyfleysa n = 166 vika 12	-----LIFMIOR-----				Lyfleysa n = 193 vika 12	---LIFMIOR---		Lyfleysa n = 46 vika 12	---LIFMIOR---		
		25 mg 2x viku n = 162 vika 12	50 mg 2x viku n = 162 vika 24 ^a	25 mg 2x viku n = 164 vika 12	50 mg 2x viku n = 164 vika 24 ^a		25 mg 2x viku n = 196 vika 12	50 mg 2x viku n = 196 vika 12		50 mg 1x viku n = 96 vika 12	50 mg 1x viku n = 90 vika 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	73	13
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	51	71
DSGA ^b , hreint eða svo til hreint	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	71

*p ≤ 0,0001 borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfraðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk LIFMIOR 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar veðsnunar (PASI ≥150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um að minnsta kosti helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu erakenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvergi varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með LIFMIOR hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan LIFMIOR skammti niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörum sínum í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutféll sjúklinga í hópnum sem fékk LIFMIOR í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) (p<0,0001). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku í alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem LIFMIOR var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn LIFMIOR

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun LIFMIOR í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölíðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölíðagigt, fáníðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölíðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar höldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni (0,2 mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af LIFMIOR gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með LIFMIOR eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alíðamæt læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni, og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 11 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 5 af 25 (24%) sjúklingar sem héldu áfram á LIFMIOR aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á LIFMIOR héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framfarisrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá LIFMIOR í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með LIFMIOR ($n=103$), meðferðar með LIFMIOR ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með margliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) LIFMIOR í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi

klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að hætta meðferð með eða minnka ráðlagða skammta af LIFMIOR eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virkni LIFMIOR var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4 -17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hættir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í LIFMIOR hópin höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópin.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106)	Lyfleysa (N = 105)
PASI 75, n (%)	76 (71%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	89 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabili fengu allir sjúklingar LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur í viðbótartímabili. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem sjúklingum var endurslembiraðað til að fá LIFMIOR eða lyfleysu, withdrawal period) voru marktækt fleiri sjúklingar í lyfleysuhópnum með sjúkdómsbakslog (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga í LIFMIOR hópinum. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni LIFMIOR 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem sást hér að ofan. Langtímareynsla af LIFMIOR var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásög

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Aðgengi lyfsins (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og

flatarmálið undir blóðþéttnikúrfunni mældist $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ eftir gjöf eins 25 mg skammts af LIFMIOR undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku ($n=21$) var $C_{\max}$ 2,4 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l og AUC var $297 \text{ mg} \cdot \text{klst.}/\text{l}$ og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg LIFMIOR 2svar í viku ($n=16$) var $C_{\max}$ 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,4 mg/l og AUC var $316 \text{ mg} \cdot \text{klst.}/\text{l}$. Í opinni, stakskammta víxlunnarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfbóðaliðum í tveimur meðhöndlunarrópum kom fram að etanercept 50 mg/ml inndæling í eitt skipti jafngildi tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi $466 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ fyrir 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku ($N=154$) og $474 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammta etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10.4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf LIFMIOR svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línuleg lyfjahvörf

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um mettnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með því hjá sjúklingum og sjálfbóðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrastarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldris á lyfjahvörf voru rannsökuð með því að leggja mat á styrk etanercepts í sermi hjá þátttakendum í klínískum rannsóknunum. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá 65 til 87 ára sjúklingum var svipað og áætluð gildi hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á LIFMIOR á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölíðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg LIFMIOR/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttni ferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4-17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum LIFMIOR var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að LIFMIOR sé ekki skaðlegt fyrir gen (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum LIFMIOR og staðlað mat á frjósomi og eiturverkunum þess á ungabörn hafa ekki verið framkvæmdar þar sem í nagdýrunum myndast hlutleysandi mótefni.

LIFMIOR fjölgaði ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eituráhrif í músunum og rottum eftir einstakan skammt undir húð upp á 2.000 mg/kg eða einstakan skammt í æð upp á 1.000 mg/kg. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum í cynomolgus öpum við gjöf lyfsins í 4-26 vikur samfelld, eftir undir í húð í 15 mg/kg skömmtum, sem gáfu styrk í sermi sem var meira en 27 sinnum hærri en styrkurinn sem fæst í mönnum eftir 25 mg skammt eins og mælt er með.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósa
Natríum klóríð
L-Argínín hýdróklóríð
Natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat
Natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluhol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Það má geyma LIFMIOR við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltur lyfjapenni (MYCLIC) inniheldur áfyllta LIFMIOR sprautu. Sprautan inni í lyfjapennanum er gerð úr glæru gleri af gerð 1 með nál úr ryðfriðu stáli af nálarstærð 27, nálarhulstur úr gúmmí og plastbullu. Nálarhlífín á áfyllta lyfjapennanum inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex afleiða). Sjá kafla 4.4.

Hver askja inniheldur 2, 4, eða 12 áfyllta lyfjapenna með LIFMIOR og 2, 4 eða 12 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Áður en LIFMIOR er gefið á að leyfa LIFMIOR einnota áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita (um það bil 15 til 30 mínútur). Ekki á að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllti lyfjapenninn er á stofuhita. Ef litið er í skoðunargluggann skal lausnin vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til liósnul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hálf gagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um gjöf má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Notkun MYCLIC áfyllta lyfjapennans til inndælingar á LIFMIOR“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2017.

Nýjsta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn til notkunar fyrir börn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af etanercept. Eftir blöndun inniheldur lausnin 10 mg/ml af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum. Etanercept er tvíliða, samsett úr tvíliðum próteinum af ólíkum erfðafræðilegum uppruna sem er útbúin erfðafræðilega með samruna á etanrýmishindli TNF viðtaka 2 (TNFR2/p75) við Fc svæðið á IgG1. Þessi Fc hluti inniheldur hjöfnuð sameindarinnar, CH₂ og CH₃ svæðin, en ekki CH₁ svæðin á IgG1. Etanercept inniheldur 934 aminosýrur og mólmassi þess er um það bil 150 kílódalton. Sértek virkni etanercept er $1,7 \times 10^6$ einingar/mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn).

Stungulyfsstofninn er hvítur. Leysirinn er tréllaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakinn barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjöliliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor) og margliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á þórágigt hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

LIFMIOR hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 2 ára.

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með LIFMIOR skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu

og meðferð á sjálfvakinni barnaliðagigt eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með LIFMIOR öryggiskort fyrir sjúklinga.

Skammtar

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Börn

10 mg pakkningin er ætluð fyrir börn sem eiga að fá 10 mg eða lægri skammta. Hvert hettuglas með LIFMIOR 10 mg skal einungis nota einu sinni fyrir einn sjúkling og afgangi skal fargað.

Sjálfvakinn barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinn barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með LIFMIOR ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun LIFMIOR á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með inndælingu undir húð. Leysa þarf LIFMIOR stungulyfsstofn í 1 ml af leysi fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning LIFMIOR hettuglassins og lyfjagjöf eftir blöndun eru gefnar í fylgilelli, kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi“.

Frábendingar

Önnæmi fyrir virka efnið eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með LIFMIOR í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika lífefnalyfja, skal skrá greinilega vörumerki (sérlyfjaheiti) og lotunúmer

lyfsins sem gefið er, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með LIFMIOR, á meðan og eftir meðferð með LIFMIOR, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brothvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið djúpum sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdýra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddu til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir lárás sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með LIFMIOR stendur. Hætta skal meðferð með LIFMIOR ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi LIFMIOR meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi ástand sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifiberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR.

Áður en hafin er meðferð með LIFMIOR, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér framkvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/öðrá núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (leiðbeiningar á hverjum stað gæta átt við). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé getið í öryggiskorti sjúklingsins. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem er alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja LIFMIOR meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulinn berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinn berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með LIFMIOR og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við LIFMIOR meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir LIFMIOR meðferð.

Endurvakningu lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. LIFMIOR. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með LIFMIOR hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar LIFMIOR er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem þróa lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá LIFMIOR. Nota skal LIFMIOR með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf LIFMIOR og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og dauftykningafæð (neutropenia) samanborið við LIFMIOR gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf LIFMIOR og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd LIFMIOR gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með LIFMIOR og hefja viðeigandi meðferð ef upp koma alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofnæmistíst.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið LIFMIOR geti haft áhrif á varnarsýslu gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmisvörðun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækun á innviðunóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smíthættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með LIFMIOR og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni LIFMIOR hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumuglun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarhluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokkandi. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokkandi. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokkandi hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokkandi (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu LIFMIOR. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast

ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið LIFMIOR. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis LIFMIOR. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á LIFMIOR. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samfínissmeðhöndlun með marggildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í viku fjögur. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið LIFMIOR svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títer samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið LIFMIOR. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með LIFMIOR getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á LIFMIOR meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekur grunsemdir um blóðsjúkdóm eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölva) á meðan LIFMIOR meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með LIFMIOR.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöлтаugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, krónískur bólgamyndandi fjöлтаugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöлтаugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna hættu á sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á fjölgasjúkdómum, áður en LIFMIOR er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með LIFMIOR og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi LIFMIOR við samtímis notkun annarra sjúkdómsthemprandi gigtarlyfja.

Notkun LIFMIOR samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Hjartabilun

Læknum ber að gæta varúðar við notkun LIFMIOR hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka LIFMIOR. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun LIFMIOR í meðhöndlun hjartabilunar voru stöðvaðar fyrr en áætlað var þar sem virknin var ekki nægjanleg. Niðurstöður, sem eru þó ekki marktækar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á LIFMIOR meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiráðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum í sjúkrahúsi sem fengu LIFMIOR eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist LIFMIOR ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með LIFMIOR var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota LIFMIOR við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar LIFMIOR er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR til viðbótar við hefbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfómíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að langtíðni, sýndi meðferðin ekki fram á virkni LIFMIOR gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni tilkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með LIFMIOR til meðhöndlunar á Wegener-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með LIFMIOR hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingar

Aldraðir

Ekki sást nein heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasað rannsóknnum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu LIFMIOR, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sjúklingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með LIFMIOR hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Bólusjúkdómur í þörmum og æðahjúpsbólga hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt Greint hefur verið frá bólusjúkdómi í þörmum og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með LIFMIOR samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu LIFMIOR og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og dauðfyrirgangsfæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á LIFMIOR meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með LIFMIOR og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og LIFMIOR í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku venjulega skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópnum sem eingöngu voru meðhöndlaðir með LIFMIOR eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikil vægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið ljós þegar LIFMIOR hefur verið gefið samtímis glúkórtikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðeggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konum á barneignaraldri ætlu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á LIFMIOR meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á efuráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærri við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3508), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum

þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota LIFMIOR á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu LIFMIOR á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af LIFMIOR.

Brjóstagjöf

Tilkynnt hefur verið um útskilnað etanercepts í brjóstamjólk eftir gjöf undir húð. Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Þar sem immúnóglóbúlín, sem og mörg önnur lyf, geta skilist út með brjóstamjólki, er nauðsynlegt að taka ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með LIFMIOR byggð á ávinningi brjóstagjafarinnar fyrir barnið og ávinningi meðferðarinnar fyrir konuna.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eitúraðhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og um ef etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt eru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum (sjá 4.4. mál, Aukaverkanir hjá fullorðnum með iktsýki). Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá öðrum sjúklingum á þessum aldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkennum um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, mæð- og garnaabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúlvæð eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára fengu 43 af 69 (62%) börnum sýkingu á meðan 3 mánaða meðferð með LIFMIOR stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og þessi og alvarleiki sýkingarinnar var svipaður í 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni haldsméðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á LIFMIOR í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tíðni nokkurra aukaverkana var hærri hjá börnunum 69 með sjálfvakta liðagigt sem fengu LIFMIOR í 3 mánuði en hjá þeim 349 fullorðnu iktsýkisjúklingunum. Þar með talið var höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 tilvik á sjúkling á ári), ógleði (9%, 1,0 tilvik á sjúkling á ári), kviðverkur (19%, 0,74 tilvik á sjúkling á ári) og uppköst (13%, 0,74 tilvik á sjúkling á ári).

Greint var frá 4 tilfellum um stórátfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome) í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bólgusjúkdómi í þörmum og æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu LIFMIOR meðferð, þar með talin örfá tilfelli þar sem reynt var að gefa lyfið aftur eftir hlé á lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Fullorðnir

Aukaverkanir hjá fullorðnum

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blóðrubólga og húðsýkingar), ofnæmisviðbrögð, myndun mótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun LIFMIOR. TNF-blokkar, eins og LIFMIOR, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með LIFMIOR. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun LIFMIOR, þar á meðal krabbameini í brjosti, lungum, húð og eitlum.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðssvöptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við LIFMIOR notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algeng ($\geq 1/10$); algeng ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæf ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæf ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); kemur örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (þ.m.t. sýkingar í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blóðrubólga, húðsýking)*		Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)*	Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdýra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)*		Endurvakning lífrarbólgu B, listería
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)			Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4)	Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði		Þjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4)
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð	Blóðfrumnafæð*	Vanmyndunarblóðleysi*	Traffrumnager með rauðkornaáti, (stórátfrumuvirkju narheilkenni) [†]

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefnamyn dun*	Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis))	Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsbjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis)		Versnun á einkennum húð- og vððvabólgu (dermatomyositis)
Taugakerfi				Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænisggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænubólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi (þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískt þingumyndandi úttaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreidra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog		
Augu			Æðabólga, hvítubólga			
Hjarta			Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4)	Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4)		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Mílliveðlungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)*		
Lifur og gall			Hækkuð lifrarensím*	Sjálfsnæmislifrabólga*		
Húð og undirhúð		Kláði, útbrot	Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaroði, húðskæningsviðbrögð	Eitrunardreplos í húðþekju	
Stoðkerfi og stoðvefur				Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing,	Hiti				

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
	marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)*					

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunar hér fyrir neðan.

† Vinsamlegast sjáðu undirkaflann „Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt“ hér að ofan.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á LIFMIOR sem stóðu yfir í um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með LIFMIOR og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknunum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 248 sóragigtarsjúklingum í LIFMIOR meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR. Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja mein og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem LIFMIOR var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í LIFMIOR hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera, eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og enduðu sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með LIFMIOR. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartabælsbólgu, bólgu í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með LIFMIOR einu sér eða metótrexati einu sér eða LIFMIOR og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum

meðferðahópunum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með LIFMIOR og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með LIFMIOR og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknunum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaþroti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun LIFMIOR; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með LIFMIOR í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með LIFMIOR geti aukið dæmdu tíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við LIFMIOR, þar með talið djúpar sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster), bakteríur (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstæðna úr klínískum rannsóknunum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu LIFMIOR. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna djúpra sveppasýkinga. Ágengustu djúpu sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til djúprar sveppasýkingar. Meirihluti tilfella sem enduðu með dauða var hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem ók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímápunkta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir undirgjarna mótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærri í LIFMIOR hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærri við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu LIFMIOR samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á LIFMIOR móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni í anticardiolipini var svipuð í báðum hópnum. Áhrif langtíma meðferðar LIFMIOR á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir útliti og vefjaáhrifum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknunum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknunum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með LIFMIOR og anakinra, var tíðni alvarlegar sýkingar hærri en hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR eitt sér og 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $<1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarensím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrarbólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu 0,2% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Sjá samantekt á öryggi hér að framan.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum á iktsýkisjúklingum kom ekki í ljós sá skammtur sem veldur eitiráhrifum í iktsýkisjúklingum. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m^2 upphafsskammtur gefinn í æð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m^2 skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af LIFMIOR undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Mótfeitur við LIFMIOR er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfjefni

Flókkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar. TNF-alfa blokkar (Tumor necrosis factor alpha), ATC flókkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtókín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og psoriasis blettum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggikt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept keppir við TNF um bindingu við sinn eigin frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cýtókín sem bindast við tvo mismunandi yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir eru til himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndar viðtakar eins og etanercept bindast betur við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari í keppni við TNF um bindingu við sína eigin viðtaka. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera tengdur keppni þess við TNF um bindingu við yfirborðsfrumuviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnast af öðrum sameindum (t.d. cýtókinar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt, einni rannsókn hjá börnum með skellupsoriasis, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með iktsýki og fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun LIFMIOR í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigta (fjölleiðagigt, fáleiðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/öðra prednisoni ($< 0,2$ mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af LIFMIOR gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annað hvort áframhaldandi meðferð með LIFMIOR eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför einkis fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginnar liða, hryggþéttun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingar sem héldu áfram á LIFMIOR aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Meðal endurkomutími sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu LIFMIOR en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á LIFMIOR héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 2. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í önnri framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá LIFMIOR í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með LIFMIOR ($n=103$), meðferðar með LIFMIOR ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með margliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) LIFMIOR í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með LIFMIOR hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að hætta meðferð með eða minnka ráðlagða skammta af LIFMIOR eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni LIFMIOR var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsóknni í lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4-17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í LIFMIOR hópin höfðuengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópin.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

	LIFMIOR 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106)	Lyfleysa (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindu meðferðartímabil fengu allir sjúklingar LIFMIOR 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á stafræni röðuðu tímabili (þar sem sjúklingum var endurslembiraðað til að fá LIFMIOR eða lyfleysu, withdrawal period) voru marktækt fleiri sjúklingar í lyfleysuhópnum með sjúkdómsbakslog (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga í LIFMIOR hópnum. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virgni LIFMIOR 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af LIFMIOR var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun LIFMIOR í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna iktsýkisjúklinga sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. 10 mg af LIFMIOR, 25 mg af LIFMIOR eða lyfleysa

voru gefin undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem % bati á iktsýkinni með því að nota ACR-(American College of Rheumatology) mælikvarða á svörum.

ACR 20 og 50 svörun var hærri eftir 3 og 6 mánuði í LIFMIOR hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: LIFMIOR 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: LIFMIOR 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ LIFMIOR borið saman við lyfleysu á öllum tímapiptum fyrir ACR 20 og ACR 50 svörun).

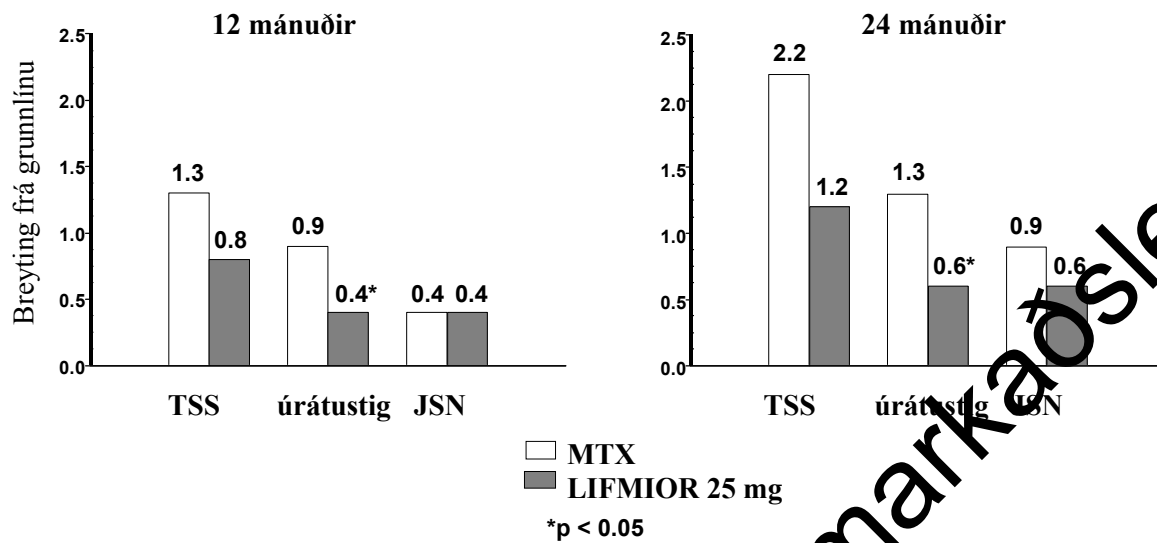
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu LIFMIOR náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í LIFMIOR hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Svörun var háð skammtastærð, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. LIFMIOR var verulega betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR 70 tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsvæði, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í LIFMIOR hópnum í öllum undirflokkum HAQ samanborið við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með LIFMIOR var hætt, komu almenn gigtareinkenningar venjulega upp innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við LIFMIOR hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með LIFMIOR. Áframhaldandi svörun hefur sést í allt að 10 ár í opinni framlengdri rannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með LIFMIOR.

Virgni LIFMIOR var borin saman við metótrexat í slembiðræðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá, 622 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og LIFMIOR 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 – 1,5 sem getur til kynna nokkra fötlun. Meðhöndlun með LIFMIOR 25 mg sýndi áberandi bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru fjórir reytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgen var tekið af höndum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af LIFMIOR 10 mg hafði að meðaltali minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. LIFMIOR 25 mg skammtur hafði mun meiri áhrif en metótrexat á úrátustig miðað við 12 og 24 mánaða tímabil. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og LIFMIOR 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: LIFMIOR borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með LIFMIOR einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með LIFMIOR og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með LIFMIOR og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörn og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirbrotur LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

Endapunktur (endpoint)	Metótrexat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metótrexat (n = 231)
ACR svörun^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			
Upphaflegt mat ^b	5,5	5,7	5,5
Mat gert í viku 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Rénun ^c	14%	18%	27,9% ^{†,φ}
HAQ			
Upphafs gildi	1,7	1,7	1,8
Gildi í viku 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð

b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

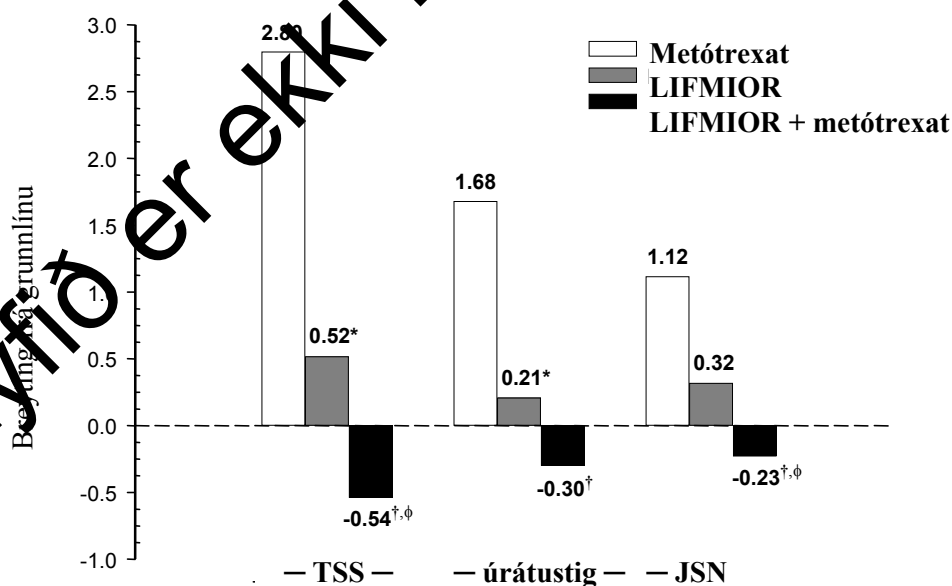
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6

Pör borin saman, p-gildi: [†] = p < 0,05 þegar LIFMIOR + metótrexat er borið saman við metótrexat

^φ = p < 0,05 þegar LIFMIOR + metótrexat er borið saman við LIFMIOR

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá LIFMIOR hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjan meðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á LIFMIOR, metótrexati og samsettri meðferð með LIFMIOR og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (meðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 LIFMIOR borið saman við metótrexat, [†] = p < 0,05 LIFMIOR + metótrexat borið saman við metótrexat og ^φ = p < 0,05 LIFMIOR + metótrexat

borið saman við LIFMIOR

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður LIFMIOR í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með LIFMIOR eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir LIFMIOR einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði. hærri hjá þeim sem fengu LIFMIOR samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu LIFMIOR eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á LIFMIOR einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg LIFMIOR (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 420 sjúklingum með virka iktsýlu. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku. Öryggi og virkni LIFMIOR sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýlu eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

LIFMIOR er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta þremur algengustu meðferðum er taka til alls líkamans sem í boði eru.

Virkni LIFMIOR miðað við aðrar meðferðir er taka til alls líkamans hjá sjúklingum með meðalsvæsinn til svæsinn psoriasis (sem sýnað er í meðferðum er taka til alls líkamans) hefur ekki verið metin með rannsóknnum sem bera LIFMIOR beint saman við aðrar meðferðir er taka til alls líkamans. Í staðinn hefur öryggi og virkni LIFMIOR verið metið í fjórum slembivals, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var fyrsti endapunktur hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnstigi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkama yfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fengu LIFMIOR 25 mg ($n=57$) eða lyfleysu ($n=55$) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mælt 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika) gildu verð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. LIFMIOR var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelld í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á viðblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur LIFMIOR skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá LIFMIOR (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg LIFMIOR skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með LIFMIOR (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í LIFMIOR hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

Svörun (%)	-----Rannsókn 2-----					-----Rannsókn 3-----			-----Rannsókn 4-----		
	Lyfleysa n = 166 vika 12	-----LIFMIOR-----				Lyfleysa n = 193 vika 12	----LIFMIOR---		Lyfleysa n = 46 vika 12	----LIFMIOR---	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2x viku	2x viku	2x viku	2x viku		viku	viku		1x viku	2x viku
		n = 162 vika 12	n = 162 vika 24 ^a	n = 164 vika 12	n = 164 vika 24 ^a	n = 193 vika 12	n = 196 vika 12	n = 196 vika 12	n = 46 vika 12	n = 96 vika 12	n = 90 vika 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	2	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , hreint eða svo til hreint	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk LIFMIOR 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu LIFMIOR kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst lún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt með tilliti til mikillar versnunar ($PASI \geq 150\%$ frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem aukun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 67 mínútur. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með LIFMIOR hjá sjúklingum sem upphaflega svöðuð meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan LIFMIOR skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk LIFMIOR í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) ($p < 0,0001$). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem LIFMIOR var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn LIFMIOR

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð yfir um allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklingum með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku, eða vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrarástarfsemi

EKKI kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrarástarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Börn

Sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á LIFMIOR á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölíðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg LIFMIOR/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttiferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipað gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 -17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

Fullorðnir

Frásög

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Aðgengi lyfsins (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttnikúrfunni mældist $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ eftir gjöf eins 25 mg skammts af LIFMIOR undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku ($n=21$) var $C_{\max}$ 2,4 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l og AUC var $297 \text{ mg} \cdot \text{klst.}/\text{l}$ og hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 25 mg LIFMIOR tvisvar í viku ($n=16$) var $C_{\max}$ 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,4 mg/l og AUC var $316 \text{ mg} \cdot \text{klst.}/\text{l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfbodaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að etanercept 50 mg/ml inndæling var skipti jafngilti tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi $466 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ fyrir 50 mg LIFMIOR einu sinni í viku ($N=154$) og $474 \mu\text{g} \cdot \text{klst.}/\text{ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$), í þeirri röð.

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúm mál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf LIFMIOR svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis. Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línuleg lyfjahvörf

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um mettnun á útskilnaði á skammtabilinu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eitúráhrif af völdum LIFMIOR var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eitúráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eitúráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að LIFMIOR sé ekki skaðlegt fyrir gen (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum LIFMIOR og staðlað mat á frjósemi og eituryrverkum þess á ungabörn hafa ekki verið framkvæmdar þar sem í nagdýrunum mynduðust hlutfærslu mótefni.

LIFMIOR fjölgaði ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eitúráhrif í músum og rottum eftir einstakan skammt undir húð upp á 2.000 mg/kg eða einstakan skammt í æð upp á 1.000 mg/kg. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eitúráhrifum eða sýna fram á að eitúráhrif í einstökum marklíffærum í cynomolgus öpum við gjöf lyfsins í 4-26 vikur samfelldt, gefið undir í húð í 15 mg/kg skömmtum, sem gáfu styrk í sermi sem var meira en 27 sinnum hærri en styrkurinn sem fæst í mönnum eftir 25 mg skammt eins og mælt er með.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Mannitól (E421)

Súkrósa

Trómetamól.

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði, á að nota lausnina strax. Sýnt hefur verið fram á að lyfið viðheldur eðlis- og efnafræðilegum stöðugleika í 6 tíma við hita allt að 25°C þegar búið er að leysa það upp.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Það má geyma LIFMIOR við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Varðandi varúðarreglur við geymslu fyrir uppleyst lyf, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (4 ml, gler af tegund I) með gúmmítappa, álhettu og plasthlíf. Með LIFMIOR koma einnota áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf. Sprauturnar eru glersprautur, tegund I gler.

Öskjur innihalda 4 hettuglös með LIFMIOR, 4 áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf, 4 nálar, 4 millistykki fyrir hettuglös og 8 sprittklúta.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

LIFMIOR er leyst upp í 1 ml af vatni fyrir stungulyf fyrir notkun og gefið sem inndæling undir húð. Lausnin á að vera tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, laus við kekki, flögur og korn. Það er eðlilegt að eitthvað sitji eftir af hvíttri froðu í hettuglasinu. Ekki á að nota LIFMIOR ef allt duftið í glasinu hefur ekki náð að leysast upp innan 10 mínútna. Byrjið þá aftur með nýju glasi.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf uppleysts LIFMIOR hettuglass má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1165/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRAR VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERRUN VÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Þýskaland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant,
Hampshire, PO9 2NG
Bretland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum talmáttunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantekt um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvémig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunargættningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskilum 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

A. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu lyfsins í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi gera samkomulag við lyfjafyrirvöld um endanlegt fræðsluefni með upplýsingum fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi lyfinu, um rétta og örugga notkun áfyllta lyfjapennans og öryggiskort sem á að afhenda sjúklingum sem nota LIFMIOR.

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að samanstanda af eftirtöldum lykilatriðum:

- Leiðbeiningabæklingi til að auðvelda þjálfun sjúklinga til öruggrar notkunar áfyllta lyfjapennans.
- Kennslubúnaði, án nálar.
- Notkunarleiðbeiningum fyrir sjúkling.

Öryggiskort fyrir sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með LIFMIOR skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar um hættu á tækifærissýkingum og berklum.
- Upplýsingar um hættu á hjartabilun.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISBÍLL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU - EU/1/16/1165/002-004

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas af LIFMIOR inniheldur 25 mg af etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í LIFMIOR eru:
Stungulyfsstofn: Mannítól, súkrósa og trómetamól.
Leysir: vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

4 hettuglös með stungulyfsstofni
4 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
4 ryðfríar stálnálar til inndælingar
4 millistykki á hettuglös
8 sprittklútar

8 hettuglös með stungulyfsstofni
8 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
8 ryðfríar stálnálar til inndælingar
8 millistykki á hettuglös
16 sprittklútar

24 hettuglös með stungulyfsstofni
24 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
24 ryðfríar stálnálar til inndælingar
24 millistykki á hettuglös
48 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Ráðlagt er að nota LIFMIOR lausn strax eftir blöndun (að hámarki innan 6 klukkustunda).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

LIFMIOR 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

TEXTI FYRIR MIÐA Á HETTUGLAS – EU/1/16/1165/002-004

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LIFMIOR 25 mg stungulyfsstofn, lausn
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á SPRAUTU – EU/1/16/1165/002-004

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir LIFMIOR
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml af vatni fyrir stungulyf.

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU (25 mg áfyllt sprauta) – EU/1/16/1165/005-007

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta af LIFMIOR inniheldur 25 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í LIFMIOR eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum sprautum

4 áfylltar sprautur
4 sprittklútar

8 áfylltar sprautur
8 sprittklútar

24 áfylltar sprautur
24 sprittklútar

5. AÐFERÐ VILDFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðlinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið rausnininni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mínútum eftir að lyfið er tekið úr kæli).
Sprautið hægt, undir 45° til 90° horni við húðina.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EFA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSNIÐILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

LEFMIOR 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ
--

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á ÁFYLLTA SPRAUTU – (25 mg áfyllt sprauta) –
EU/1/16/1165/005-007

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LIFMIOR 25 mg stungulyf
etanerecept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

25 mg/0,5 ml

6. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU – (50 mg áfyllt sprauta) – EU/1/16/1165/008-010

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta af LIFMIOR inniheldur 50 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í LIFMIOR eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum sprautum

2 áfylltar sprautur
2 sprittklútar

4 áfylltar sprautur
4 sprittklútar

12 áfylltar sprautur
12 sprittklútar

5. AÐFERÐ VILU- LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðlinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið rausnininni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mínútum eftir að lyfið er tekið úr kæli).
Sprautið hægt undir 45° til 90° horni við húðina.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EFA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSNIÐILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

LEFMIOR 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ
--

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á ÁFYLLTA SPRAUTU – (50 mg áfyllt sprauta) –
EU/1/16/1165/008-010

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LIFMIOR 50 mg stungulyf
entanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐIR VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

50 mg/1 ml

6. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU – (50 mg áfylltur lyfjapenni) – EU/1/16/1165/011-013

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni af LIFMIOR inniheldur 50 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í LIFMIOR eru:

Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (MYCLIC)

2 MYCLIC áfylltir lyfjapennar

2 sprittklútar

4 MYCLIC áfylltir lyfjapennar

4 sprittklútar

12 MYCLIC áfylltir lyfjapennar

12 sprittklútar

5. AÐFERÐ VILDFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðlinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:

Þú mætast rausnininni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mínútum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA Eða
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSINGARLÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. APLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

EFMIOR 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ
--

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á ÁFYLLTA LYFJAPENNA– (50 mg áfylltur lyfjapenni) –
EU/1/16/1165/011-013

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LIFMIOR 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐIR VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

50 mg/1 ml

6. ANNÐ

MYCLIC áfylltur lyfjapenni

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU (Til notkunar fyrir börn) – EU/1/16/1165/001

1. HEITI LYFS

LIFMIOR 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn til notkunar fyrir börn
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af etanercept.

3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni í LIFMIOR eru:
Stungulyfsstofn: Mannitól, súkrósa og trómetamól.
Leysir: vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

4 hettuglös með stungulyfsstofni
4 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
4 ryðfríar stálnálar til inndælingar
4 millistykki á hettuglös
8 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir 10 ára aldri.

10 mg hettuglaðið er fyrir börn sem eiga að nota 10 mg eða lægri skammta. Fylgið fyrirmælum læknisins.

Hvert hettuglas skal einungis nota einu sinni fyrir einn sjúkling og afgangi skal fargað.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Ráðlagt er að nota LIFMIOR lausn strax eftir blöndun (að hámarki innan 6 klukkustunda).

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EFA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1165/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUHLÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

LIFMIOR 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ
--

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MIÐA Á HETTUGLAS - (Til notkunar fyrir börn) – EU/1/16/1165/001

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LIFMIOR 10 mg stungulyfsstofn, lausn
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á SPRAUTU – (Til notkunar fyrir börn) – EU/1/16/1165/001

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir LIFMIOR
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

1 ml af vatni fyrir stungulyf

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LIFMIOR 25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn Etanercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn (báðar hliðar) vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá öryggiskort fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á LIFMIOR meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkennum sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR
3. Hvernig nota á LIFMIOR
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LIFMIOR
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi (sjá bakhlið)

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað

LIFMIOR er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. LIFMIOR verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota LIFMIOR hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt, svæsnum áslægum hryggbólgu sjúkdómi**, þ.m.t. **hryggikt** og meðal svæsnum til svæsnum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

LIFMIOR er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur LIFMIOR dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur LIFMIOR aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur LIFMIOR hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

LIFMIOR er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með lyfjum (þetta geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR

Ekki má nota LIFMIOR

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir tanercept eða einhverju öðru innihaldsefni LIFMIOR (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af LIFMIOR og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá nýlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en LIFMIOR er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, svima eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af LIFMIOR og hafðu strax samband við lækni.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækniinn viljað fylgjast með LIFMIOR meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þútt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldahroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækni. Lækniinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota LIFMIOR.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR, verður lækniinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með LIFMIOR. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á öryggiskortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Lækniinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með LIFMIOR. Meðferð með LIFMIOR getur leitt til

endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun LIFMIOR.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með LIFMIOR meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva LIFMIOR meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaprota (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort LIFMIOR sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun þar sem gæta þarf varúðar við notkun á LIFMIOR við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (eitt eða fleiri blóðkrabbamein) eða annars konar krabbamein áður en þú færð LIFMIOR. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið ómöglegt að hætta en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka LIFMIOR geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið LIFMIOR eða önnur lyf sem verka á sama hátt og LIFMIOR hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá LIFMIOR hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á LIFMIOR meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvernig þetta skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota LIFMIOR við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgur:** LIFMIOR er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við lækniinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan LIFMIOR er notað.

Börn og unglingar

- **Bólusetning:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar LIFMIOR. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan LIFMIOR meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.
- **Bólgusjúkdómur í þörmum:** Greint hefur verið frá bólgusjúkdómi í þörmum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR. Segðu læknum frá því ef barnið fær krampa eða verki í kviðarhol, niðurgang, léttist eða er með blóð í hægðum.

Yrleitt á ekki að nota LIFMIOR hjá börnum með fjölíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LIFMIOR

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur

ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota LIFMIOR ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstagjöf

Aðeins skal nota LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið LIFMIOR á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið LIFMIOR eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin áhætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið LIFMIOR á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanlegan hættu fyrir barnið. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki um notkun LIFMIOR á meðgöngu, áður en ungbarnið fær einhver bóluefni (sjá frekari upplýsingar í kafla 2, „Bólusetning“).

Konur eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem LIFMIOR skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á LIFMIOR hafi áhrif á hæfni til aksturs né til stjórnunar á tækjum og vélum.

3. Hvernig nota á LIFMIOR

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af LIFMIOR of mikil eða lítil.

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggþunnsjúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðnotið á skömmtun á LIFMIOR.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota LIFMIOR og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef LIFMIOR hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglingum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglinginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölíðagigt eða marglíðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda líðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi LIFMIOR engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Aðferð við lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með því að sprauta því undir húð.

LIFMIOR má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Stungulyfsstofninn þarf að leysa upp fyrir notkun. **Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta LIFMIOR eru gefnar í kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf LIFMIOR stungulyfi“.** Ekki skal blanda LIFMIOR lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudag á að nota LIFMIOR.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af LIFMIOR en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Tala alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota LIFMIOR

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota LIFMIOR

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Önnur

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira LIFMIOR. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Ef þér finnst þú taugaóstyrkur eða kvíðinn, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofan nefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við LIFMIOR, svo þú skalt leita strax læknishjálp.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og háan hita, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölv.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur, öklur, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á naglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. hár og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útsáttur í húð.
- Merki um **sjálfsofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hvið á húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu lækningum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana LIFMIOR eru eftirtaldir, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skítbólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga). Viðbrögð á stungustað (koma sjaldgar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar). Sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur áður verið notaður.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (mótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða fölvir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendim (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldir alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið

viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur). Versnun af einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þröttleysi ástæða húðútbrotum).

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipaðar því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfns.

5. Hvernig geyma á LIFMIOR

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Mál ekki frjósa.

Áður en LIFMIOR lausnin er útbúin er hægt að geyma LIFMIOR utan kælskáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að farga dagsetninguna sem LIFMIOR er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga LIFMIOR ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Eftir að LIFMIOR lausnin hefur verið útbúin, er mælt með að nota lyfið strax. Þó er hægt að nota lausnina allt að 6 klst. frá blöndun ef hún er geymd við hitastig allt að 25°C.

Ekki nota lausnina ef þú verður var við að hún sé ekki tær eða inniheldur agnir. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul eða ljósbrún, án kekkja eða flagna eða agna.

Fargið LIFMIOR lausn sem ekki hefur verið notuð innan 6 klukkutíma.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LIFMIOR inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hvert hettuglas af LIFMIOR 25 mg, inniheldur 25 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru:

Stungulyfsstofn: Mannítól (E421), súkrósi og trómetamól

Leysir: Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti LIFMIOR og pakkningastærðir

LIFMIOR 25 mg er afhent sem hvítt duft ásamt leysi til upplausnar á stungulyfi (stungulyfsstofn). Hver pakkning inniheldur 4, 8 eða 24 einnota hettuglös, 4, 8 eða 24 áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf, 4, 8 eða 24 nálar, 4, 8 eða 24 millistykki fyrir hettuglös og 8, 16 eða 48 sprittkítar. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Bretland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
3870 Puurs
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 6111

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-255 104-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danimark
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 2514000

Þessi leiðsöðill var síðast uppfærður

Þarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

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 5355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Fuh/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. Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

- a. Inngangur
- b. Undirbúningur fyrir inndælingu
- c. Undirbúningur LIFMIOR gjafar
- d. Leysi bætt í

- e. LIFMIOR lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna
- f. Nálin sett á sprautuna
- g. Val á stungustað
- h. Undirbúningur og inndæling á LIFMIOR lausninni
- i. Förgun á birgðum

a. Inngangur

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að undirbúningi og inndælingu á LIFMIOR. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknirinn eða aðstoðarmaður hans munu kenna þér rétta tækni við inndælingu í þig eða barnið. Reyndu ekki að sprauta fyrr en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að blanda og gefa stungulyfið.

Stungulyfinu má ekki blanda við annað lyf.

b. Undirbúningur fyrir inndælingu

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
- Veljið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði.
- Skammtabakkinn á að innihalda eftirfarandi. (Ef ekki, hafið þá samband við lyfjafræðing). Notið eingöngu það sem er á þessum lista. **EKKI nota** aðrar sprautur.

1 LIFMIOR hettuglas

1 áfyllt sprauta með tærum litlausum leysi (vatn fyrir stungulyfið)

1 nálin

1 millistykki fyrir hettuglas

2 sprittklútar

- Skoðaðu fyrningardagsetningu bæði á hettuglasinu og sprautunni. Ekki á að nota það eftir fyrningardagsetninguna.

c. Undirbúningur LIFMIOR gjafar

- Fjarlægðu það sem er á bakkanum
- Fjarlægðu plasthlífina af LIFMIOR hettuglasinu (sjá mynd 1). **EKKI** fjarlægja gráa tappann eða álhattuna sem er í kringum oddinn á hettuglasinu.

Mynd 1



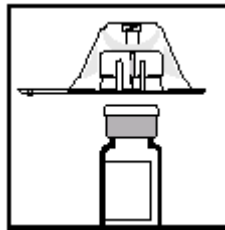
Taktu nýjan sprittklút til að hreinsa gráa tappann á LIFMIOR hettuglasinu. Þegar búið er að þrifa tappann, má ekki snerta hann með höndunum né láta hann snerta neitt.

Staðsetjið hettuglasið upprétt á hreinan, sléttan flöt.

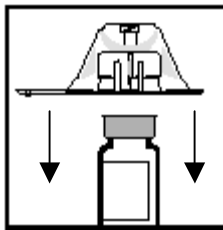
- Fjarlægjið pappírshluta umbúða utan um millistykkið.
- Á meðan millistykkið er enn í plastinu, komið því fyrir ofan á LIFMIOR hettuglasinu svo að oddur millistykkisins sé í miðjunni á upphækkaða hringnum ofan á gúmmítappa hettuglassins (sjá mynd 2).
- Haldið hettuglasinu tryggilega á slétta fletinum með annarri hendinni. Notið hina hendina til að ýta **ÞÉTT BEINT** ofan á pakkann með millistykkinu þar til að oddurinn á millistykkinu fer í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu og **ÞÚ FINNUR OG HEYRIR AÐ BRÚN MILLISTYKKISINS FESTIST Á RÉTTUM STAÐ** (sjá mynd 3). Ýtið millistykkinu **EKKI**

niður undir horni (sjá mynd 4). Það er mikilvægt að oddur millistykkisins ýtist alveg í gegnum gúmmítappa hettuglassins.

Mynd 2

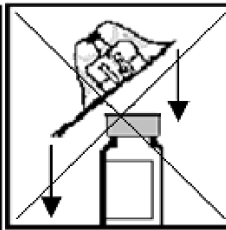


Mynd 3



RÉTT

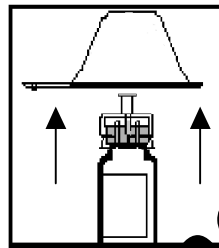
Mynd 4



RANGT

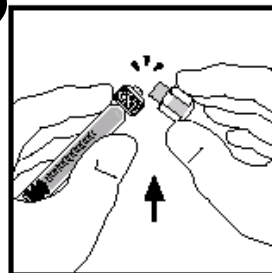
- Á meðan þú heldur á hettuglasinu í annarri hendinni, fjarlægðu þá plast umbúðirnar af millistykkinu (sjá mynd 5).

Mynd 5



- Fjarlægið gúmmí hlífðarhulsuna á enda sprautunnar með því að brjóta hvíta tappann af við brotlínuna. Þetta er gert með því að taka utan um kragann á hvíta tappanum og um leið er endinn á hvíta tappanum beygður niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 6). **Fjarlægið EKKI hvíta kragann sem er eftir á sprautunni.**

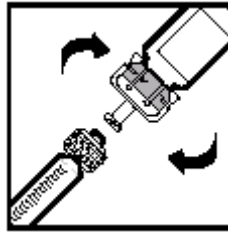
Mynd 6



Ekki nota sprautuna ef brotlínan er þegar brotin. Byrjið þá upp á nýtt með öðrum skammtabakka.

- Haldið á glerhluta sprautunnar (ekki í hvíta kragann) í annarri hendi, og á millistykkinu í hinni (ekki hettuglasinu), tengið sprautuna við millistykkið á hettuglasinu með því að setja endann inn í opið og snúa réttisælis þar til hún er föst (sjá mynd 7).

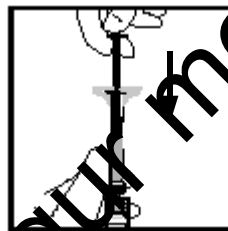
Mynd 7



d. Leysi bætt í

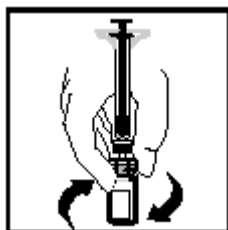
- Haltu hettuglasinu uppréttu á sléttu yfirborði og þrýstu sprautustimplinum MIOG LÆGT þar til allur leysirinn er kominn í hettuglasið. Þetta minnkar hættu á froðumyndun (þéttbolur) (sjá mynd 8).
- Eftir að vatninu hefur verið bætt við LIFMIOR, getur verið að stimpidilinn færist upp sjálfur. Það er vegna þrýstings og þú skalt ekki hafa áhyggjur af því.

Mynd 8



- Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu, hreyfðu hettuglasið varlega í nokkra hringi til að leysa upp duftið (sjá mynd 9). **EKKI** hrista hettuglasið. Bíðið þar til allt duftið er uppleyst (tekur venulega minna en 10 mínútur). Lausnin á að verða tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, engir kekkir, flögur eða agnir mega vera sjáanlegar. Smávegis af hvíttri froðu getur verið í hettuglasinu, það er eðlilegt. Notaðu **EKKI** LIFMIOR ef duftið í hettuglasinu er ekki uppleyst innan 10 mínútna. Byrjaðu þá aftur upp á nýtt með nýjum skammtabakklum.

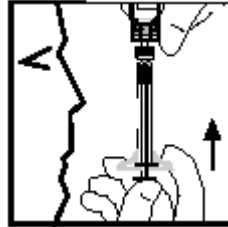
Mynd 9



e. **LIFMIOR lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna**

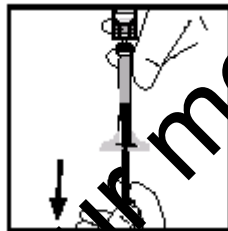
- Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu er því hvolft og haldið í augnhæð. Ýttu stimplinum alla leið inn (sjá mynd 10).

Mynd 10



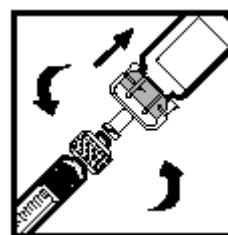
- Dragðu síðan varlega sprautustimpilinn til baka til að draga vökvann í sprautuna (sjá mynd 11). Ef um fullorðna er að ræða, þá er allur vökvinn dreginn út. Ef um börn er að ræða, þá skaltu draga út það magn sem læknir hefur fyrirskrifað. Eftir að þú hefur dregið LIFMIOR út úr hettuglasinu, gæti verið eitthvað loft í sprautunni. Hafðu engar áhyggjur af því þar sem þú kemur til með að lofttæma sprautuna síðar.

Mynd 11



- Haltu hettuglasinu á hvolfi og skrúfaðu sprautuna af millistykkinu á hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis (sjá mynd 12).

Mynd 12



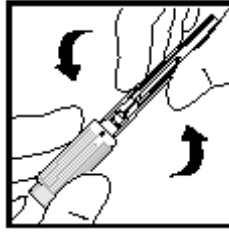
Settu áfyllta sprautuna á hreinan, sléttan flöt. Gættu þess að oddurinn snerti ekki neitt. Gættu þess að ýta ekki niður á stimpilinn.

(Athugið: Eftir að þessu er lokið, getur verið að smávegis af vökva verði eftir í hettuglasinu, þetta er eðlilegt.)

f. **Nálin sett á sprautuna**

- Nálin er í plastumbúðum til að halda henni sæfðri.
- Til að opna plastumbúðirnar, haltu stutta, breiða endanum í annarri hendinni. Settu hina hendina á langa hlutann af umbúðunum.
- Til að brjóta innsiglið, beygðu lengri endann niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 13).

Mynd 13



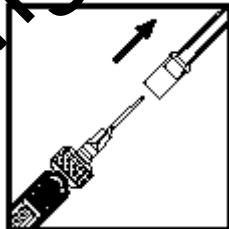
- Þegar búið er að brjóta innsiglið, fjarlægið stutta, breiða endann af plastumbúðunum.
- Sprautan er áfram í lengri hluta umbúðanna.
- Haltu á nálinni í umbúðunum í annarri hendinni og taktu sprautuna og settu sprautuendann inn í nálarhulsuna.
- Festu sprautuna og nálina saman með því að snúa réttisælis, þar til nálin er föst (sjá mynd 14).

Mynd 14



- Fjarlægðu nálarhulstrið frá sprautunni með því að toga það ákveðið, beint af og gættu þess að snerta ekki nálina eða láta nálina komast í snertingu við neitt (sjá mynd 15). Gættu þess að beygja ekki eða snúa hulstrinu þegar það er tekið af svo nálin skemmist ekki.

Mynd 15



- Haltu sprautunni lóðréttri og losaðu þig við loftbólur ef þær eru til staðar með því að ýta hægt á stimpulinn, þar til loftbólurnar hverfa (sjá mynd 16).

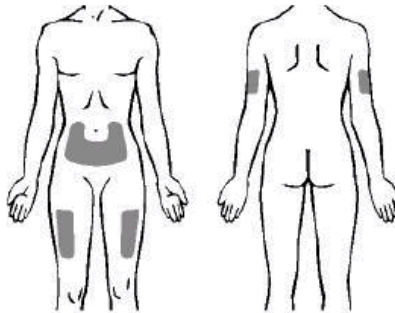
Mynd 16



g. Val á stungustað

- Stungustaðirnir þrír sem mælt er með, eru: (1) framan á miðju læri; (2) á kvið, nema 5 cm svæði í kringum naflann; og (3) afturhluti upphandleggs (sjá mynd 17). Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandleggs.

Mynd 17

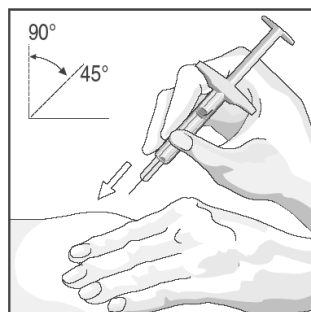


- Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu **EKKI** lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örum eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði.)
- Ef þú eða barnið eruð með psoriasis, skaltu forðast að stinga beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasis útbrot“).

h. Undirbúningur og inndæling á LIFMIOR lausninni

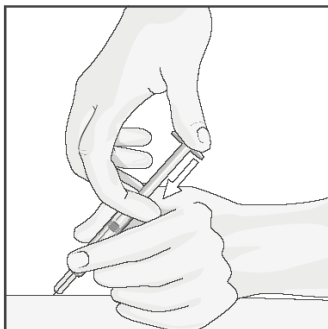
- Strjúktu stungustaðinn sem á að nota til að gefa LIFMIOR með sprittklútnum með hringlaga hreyfingum. Snertu **EKKI** aftur þetta svæði fyrir en búið er að gefa lyfið.
- Þegar sóttþreinsaða húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu á sprautuna eins og blýanti.
- Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 18). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að sprauta þig eða barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt, eða af of miklum krafti inn í húðina.

Mynd 18



- Þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautunni með lausu hendinni, sem næst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn lausninni **hægt** og með jöfnum hraða (sjá mynd 19).

Mynd 19



- Þegar sprautan hefur verið tæmd, fjarlægðu nálina og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna.
- Þrýstu bómullarhnoðra yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur átt sér stað. **EKKI** nudda stungustaðinn. Einnig má nota plástur.

i. Förgun á birgðum

- **ALDREI** má nota aftur sprautu og nál. Gakktu frá nálin og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar, vinsamlegast beindu þeim til lækna, hjúkrunarfræðinga eða lyfjafræðinga sem hafa þekkingu á LIFMIOR.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LIFMIOR 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu LIFMIOR 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Etanercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn (báðar hliðar) vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá öryggiskort fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á LIFMIOR meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjón. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkennum sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR
3. Hvernig nota á LIFMIOR
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LIFMIOR
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi (sjá bakhlið)

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað

LIFMIOR er lyf sem er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veitir bólgu. LIFMIOR verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota LIFMIOR hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svæsum **áslægum hryggbólgu**, **sjúkdómi**, þ.m.t. **hryggigt** og meðal svæsum til svæsnum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án áhrags og/þá árangurs eða henta ekki.

LIFMIOR er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við **iktsýki**, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur LIFMIOR dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur LIFMIOR aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgu liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur LIFMIOR hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

LIFMIOR er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með öðrum meðferðum (þetta geta ekki notað) ljósmeðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR

Ekki má nota LIFMIOR

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir tanercept eða einhverju öðru innihaldsefni LIFMIOR (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af LIFMIOR og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá nýlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en LIFMIOR er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af LIFMIOR og hafðu strax samband við lækni.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækni þinn viljað fylgjast með LIFMIOR meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þútt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldahroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækni. Lækni þinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota LIFMIOR.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR, verður lækni þinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með LIFMIOR. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á öryggiskortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Lækni þinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með LIFMIOR. Meðferð með LIFMIOR getur leitt til

endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun LIFMIOR.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með LIFMIOR meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva LIFMIOR meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaprota (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort LIFMIOR sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun þar sem gæta þarf varúðar við notkun á LIFMIOR við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (eitið er blóðkrabbamein) eða annars konar krabbamein áður en þú færð LIFMIOR. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið ómögulegt að hætta en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka LIFMIOR geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið LIFMIOR eða önnur lyf sem verka á sama hátt og LIFMIOR hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá LIFMIOR hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á LIFMIOR meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvernig beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Latex:** Nálarhulstrið er gert úr latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækni áður en LIFMIOR er notað ef sá sem handleggur nálarhulstrið eða sá sem fær LIFMIOR er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota LIFMIOR við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgur:** LIFMIOR er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan LIFMIOR er notað.

Börn og unglingar

- **Bólusetning:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar LIFMIOR. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á LIFMIOR meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.
- **Bólgusjúkdómur í þörmum:** Greint hefur verið frá bólgusjúkdómi í þörmum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR. Segðu læknum frá því ef barnið fær krampa eða verki í kviðarhol, niðurgang, léttist eða er með blóð í hægðum.

Yfirleitt á ekki að nota LIFMIOR hjá börnum með fjölíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LIFMIOR

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða sulfasalazín), einnig þau sem lækinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota LIFMIOR ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir þarfi fengið LIFMIOR á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið LIFMIOR eða styrktu (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í anntri rannsókn kom engin aukin áhætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið LIFMIOR á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisskólafólki um notkun LIFMIOR á meðgöngu, áður en ungbarnið fær einhver bóluefni (sjá frekari upplýsingar í kafla 2, „Bólusetning“).

Konur eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem LIFMIOR skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á LIFMIOR hafi áhrif á hæfni til aksturs né til stjórnunar á tækjum og vélum.

3. Hvernig nota á LIFMIOR

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðing.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af LIFMIOR of mikil eða lítil.

Áfyllt sprauta er fánleg í skammtastærðunum 25 mg og 50 mg.

Skammtastærðir fyrir tumoröna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólusjúkdómur, þ.m.t. hryggikt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtn á LIFMIOR.

Skleropsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota LIFMIOR og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef LIFMIOR hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglingum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglinginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af LIFMIOR (10 mg, 25 mg eða 50 mg).

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölleiðagigt eða margleiðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda leiðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi LIFMIOR engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Aðferð við lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með því að sprauta því undir húð.

LIFMIOR má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta LIFMIOR eru gefnar í kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf á LIFMIOR stungubúri“. Ekki skal blanda LIFMIOR lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrá í dagbók hvaða vikudaga á að nota LIFMIOR.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af LIFMIOR en þú ættir (aðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota LIFMIOR

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta næsta skammti af LIFMIOR um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að gefa lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef þú getur ekki notað LIFMIOR

Læknirinn getur komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira LIFMIOR. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Ef þér finnst þú taugaóstyrkur eða kvíðinn, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatílfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða föll og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við LIFMIOR, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og háan hita, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölví.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur ökkla, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kynging eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir getu þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða veikenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið og vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana LIFMIOR eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð);
sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga). Viðbrögð á stungustað (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar). Sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur áður verið notaður.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (mótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði

(hækkaðir rauðir eða föllir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarensím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarensíma algeng).

- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgu í húð og önghljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstillt eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarlíkt bólga eða bandvefsmyndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum sjaldgæf).
- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):
Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggandi gögnum):
Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); ofvirkjan hvítu blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur). Versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipaðar því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LIFMIOR

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kælinum, **bíðið í um það bil 15–30 mínútur til að leyfa LIFMIOR lausninni í sprautunni að ná stofuhita (15–30 mínútur)**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Áður en LIFMIOR lausnin er útbúin er hægt að geyma LIFMIOR utan kælikáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem LIFMIOR er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga LIFMIOR (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í sprautunni. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit LIFMIOR. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LIFMIOR inniheldur

25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver áfyllt sprauta, inniheldur 0,5 ml af lausn, með 25 mg af etanercept.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver áfyllt sprauta, inniheldur 1,0 ml af lausn, með 50 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat og natríum fosfat, tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti LIFMIOR og pakkingastærðir

25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

LIFMIOR er afhent sem áfyllt sprauta með tærri, litlausri til ljósgulri eða ljósbrúnni lausn til inndælingar (stungulyf, lausn). Hver pakking inniheldur 4, 8 eða 24 áfylltar sprautur og 4, 8 eða 24 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

LIFMIOR er afhent sem áfyllt sprauta með tærri, litlausri til ljósgulri eða ljósbrúnni lausn til inndælingar (stungulyf, lausn). Hver pakking inniheldur 2, 4 eða 12 áfylltar sprautur og 2, 4 eða 12 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Bretland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)11 436 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 400

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf á LIFMIOR stungulyfi

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

Inngangur

1. skref: Undirbúningur fyrir inndælingu
2. skref: Val á stungustað
3. skref: Inndæling á LIFMIOR lausninni
4. skref: Förgun á birgðum

Inngangur

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að undirbúningi og inndælingu á LIFMIOR. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknirinn eða aðstoðarmaður hans munu kenna þér rétta tækni við að sprauta þig eða barnið. Reyndu ekki að sprauta þig eða barnið þitt fyrir þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að blanda og gefa stungulyfið.

Ekki má blanda LIFMIOR-lausninni við önnur lyf fyrir notkun.

1. skref: Undirbúningur fyrir inndælingu

1. Verjið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði.

2. Takið LIFMIOR pakkann sem inniheldur áfylltu sprauturnar út úr ísskápnum og setjið á slétt vinnusvæði. Togið pappírsfilmuna upp á einu hornanna efst og dragið hana af efri hluta og hliðum bakkans. Fjarlægið eina áfyllta sprautu og einn sprittklút og setjið á vinnusvæðið. Ekki hrista áfylltu LIFMIOR sprautuna. Leggið pappírsfilmuna aftur yfir bakkann og setjið pakkann sem inniheldur þær áfylltu sprautur sem eftir eru aftur inn í ísskápinn. Varðandi leiðbeiningar um geymslu LIFMIOR, sjá kafla 5. Ef þú hefur einhverjar spurningar um geymslu, hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing varðandi frekari leiðbeiningar.

3. Þú átt að bíða í 15 til 30 mínútur til að leyfa LIFMIOR lausninni í áfylltu sprautunni að ná stofuhita. Fjarlægðu **EKKI** nálarhulstrið á meðan sprautan nær stofuhita. Inndælingin verður

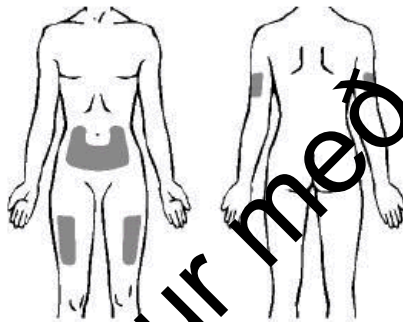
þægilegri fyrir þig ef þú bíður þar til lausnin nær stofuhita. Ekki hita LIFMIOR á annan hátt (t.d. ekki í örbylgjuofni eða heitu vatni).

4. Taktu saman annað sem þarf fyrir inndælinguna. Þar á meðal sprittklútinn úr LIFMIOR öskjunni og bómullarhnoðra eða grisju.
5. Þvoðu hendurnar með sápu og volgu vatni.
6. Skoðið lausnina í sprautunni. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit LIFMIOR. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

2. skref: Val á stungustað

1. Stungustaðirnir þrír sem mælt er með fyrir LIFMIOR áfylltar sprautur eru: (1) framman í miðju læri; (2) á kvið, nema 5 cm. svæði í kringum naflann; og (3) á afturhluta upphandlegg (sjá mynd 1). Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandlegs.

Mynd 1



2. Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu ekki lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örðum eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði).
3. Ef þú eða barnið ert með psoriasis, skaltu reyna að sprauta ekki beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasisbletti“).

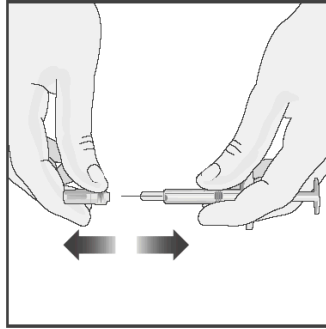
3. skref: Inndæling LIFMIOR lausninni

1. Strjútu stungustaðinn sem á að nota til að gefa LIFMIOR með sprittklútnum, með hringlaga þreyfingum. Snertu **EKKI** aftur þetta svæði fyrr en búið er að gefa lyfið.

2. Taktu áfylltu sprautuna af slétta vinnusvæðinu. Fjarlægðu nálarhlífina með því að draga hana akveðið beint af sprautunni (sjá mynd 2). **Gættu þess vandlega að beygja ekki, eða snúa hlífinni á meðan þú fjarlægir hana, til að forðast að skemma nálina.**

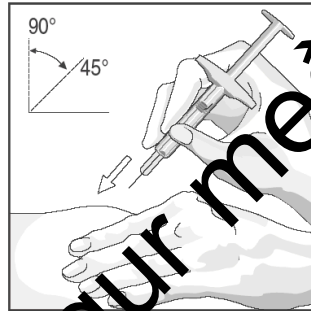
Þegar þú fjarlægir nálarhulstrið, getur verið dropi á enda nálarinnar; það er eðlilegt. Snertu ekki nálina og gættu þess að hún komist ekki í snertingu við neitt. Ekki koma við bulluna. Ef þú gerir það, getur vökvi lekið út.

Mynd 2



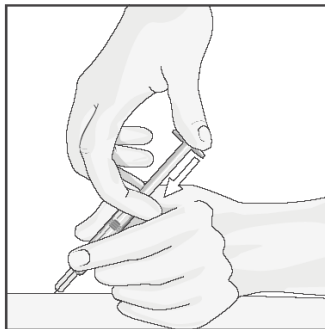
3. Þegar sótthreinsað húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu fast á sprautunni eins og blýanti.
4. Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 3). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að sprauta þig eða barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt eða af of miklum krafti inn í húðina.

Mynd 3



5. Þegar nálinni hefur verið stungin alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautunni með lausu hendinni, sem nærst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan varlega á stimpilinn til þess að sprautan inn lausninni **hægt** og með jöfnum hraða (sjá mynd 4).

Mynd 4



6. Þegar sprautan hefur verið tæmd, fjarlægðu nálina og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna. Smá blæðing getur átt sér stað. Þrýsta má bómullarhnoðra eða grísku yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Ekki nudda stungustaðinn. Ef nauðsynlegt er, má setja plástur á stungustaðinn.

4. skref: Förgun á birgðum

- Áfyllta sprautan er einnota. **ALDREI** má nota aftur sprautu og nál. Settu **ALDREI** lokið aftur á nálina. Gakktu frá nálum og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar, vinsamlegast beindu þeim til lækna, hjúkrunarfræðinga eða lyfjafræðinga sem hafa þekkingu á LIFMIOR.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LIFMIOR 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna Etanercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn (báðar hliðar) vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá öryggiskort fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á LIFMIOR meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkennum sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR
3. Hvernig nota á LIFMIOR
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LIFMIOR
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkun MYCLIC áfyllta lyfjapenna til undaðeilingar á LIFMIOR (sjá bakhlið)

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað

LIFMIOR er lyf sem búið er til úr tveimur próteínum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteíns í líkamanum sem veldur bólgu. LIFMIOR verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota LIFMIOR hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt, svæsnum áslægum hryggbólgu sjúkdómi**, þ.m.t. **hryggikt** og meðal svæsnum til svæsnum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

LIFMIOR er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur LIFMIOR dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur LIFMIOR aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur LIFMIOR hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

LIFMIOR er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldir gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með öðrum meðferðum (þetta geta ekki notað) ljósmeðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR

Ekki má nota LIFMIOR

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir tanercept eða einhverju öðru innihaldsefni LIFMIOR (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af LIFMIOR og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá nýlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en LIFMIOR er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, svima eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af LIFMIOR og hafðu strax samband við lækni.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækni þinn viljað fylgjast með LIFMIOR meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þútt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldahroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækni. Lækni þinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota LIFMIOR.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR, verður lækni þinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með LIFMIOR. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á öryggiskortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Lækni þinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með LIFMIOR. Meðferð með LIFMIOR getur leitt til

endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun LIFMIOR.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með LIFMIOR meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva LIFMIOR meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaprota (bólur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort LIFMIOR sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun þar sem gæta þarf varúðar við notkun á LIFMIOR við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (eitt eða fleiri blóðkrabbamein) eða annars konar krabbamein áður en þú færð LIFMIOR. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið ómögulegt að hætta en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka LIFMIOR geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið LIFMIOR eða önnur lyf sem verka á sama hátt og LIFMIOR hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá LIFMIOR hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á LIFMIOR meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvernig beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Latex:** Nálarhulstrið á MYCLIC pennanum er gerð úr latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækni áður en LIFMIOR er notað ef sá sem handleikur nálarhulstrið eða sá sem fær LIFMIOR er með þekkt eða hugsanlegt latexöfnæmi.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota LIFMIOR við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgu:** LIFMIOR er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan LIFMIOR er notað.

Börn og unglingar

- **Bólusetning:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar LIFMIOR. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á LIFMIOR meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.
- **Bólgusjúkdómur í þörmum:** Greint hefur verið frá bólgusjúkdómi í þörmum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR. Segðu læknum frá því ef barnið fær krampa eða verki í kviðarhol, niðurgang, léttist eða er með blóð í hægðum.

Yfirleitt á ekki að nota LIFMIOR hjá börnum með fjölíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LIFMIOR

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða sulfasalazín), einnig þau sem lækinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota LIFMIOR ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir þarfi fengið LIFMIOR á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið LIFMIOR eða styrkinn (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annri rannsókn kom engin aukin áhætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið LIFMIOR á meðgöngu. Lækinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisfólki um notkun LIFMIOR á meðgöngu, áður en ungbarnið fær einhver bóluefni (sjá frekari upplýsingar í kafla 2, „Bólusetning“).

Konur eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem LIFMIOR skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á LIFMIOR hafi áhrif á hæfni til aksturs né til stjórnunar á tækjum og vélum.

3. Hvernig nota á LIFMIOR

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af LIFMIOR of mikil eða lítil.

Þér hefur verið ávísað LIFMIOR í 50 mg styrkleika. LIFMIOR í 25 mg styrkleika er fánlegt fyrir 25 mg skammta (eða niðri).

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sörungur og áslægur hryggbólusjúkdómur, þ.m.t. hryggikt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir geti þó ákveðið aðra tíðni á skömmun á LIFMIOR.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Lækinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota LIFMIOR og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef LIFMIOR hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að lækinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglingum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglinginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af LIFMIOR (10 mg, 25 mg eða 50 mg).

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölleiðagigt eða margleiðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda leiðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi LIFMIOR engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ýtarlegar leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa og mæla réttan skammt.

Aðferð við lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með því að sprauta því undir húð.

LIFMIOR má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta LIFMIOR eru gefnar í kafla 7, „Notkun MYCLIC áfyllta lyfjapennans til inndælingar á LIFMIOR“. Ekki skal blanda LIFMIOR lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifna í dagbók hvaða vikudaga á að nota LIFMIOR.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af LIFMIOR en þú ættir (an)aðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota LIFMIOR

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir. En þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tvenn skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota LIFMIOR

Þú getur gætt komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira LIFMIOR. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Ef þér finnst þú taugaóstyrkur eða kviðinn, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofannefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við LIFMIOR, svo þú skalt leita strax læknishjálp.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og háan hita, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölvi.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreytt eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkla, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana LIFMIOR eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga). Viðbrögð á stungustað (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar). Sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur áður verið notaður.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (mótefnamyndun).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða fölir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendim (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng).

- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgu í húð og öngljóð); eítillæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexat er tíðni sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmyndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexat er tíðni bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum sjaldgæf).
- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):
Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):
Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sjúklingur í lifur). Versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipaðar því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LIFMIOR

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kælinum, **bíðið í um það bil 15-30 mínútur til að leyfa LIFMIOR lausninni í lyfjapennanum að ná stofuhita**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Áður en LIFMIOR lausnin er útbúin er hægt að geyma LIFMIOR utan kælskáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem LIFMIOR er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga LIFMIOR (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í lyfjapennanum með því að horfa í gegnum gegnsæja skoðunargluggann. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit LIFMIOR. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LIFMIOR inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver MYCLIC áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat, embasískt tvíhýdrat og natríum fosfat, tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti LIFMIOR og pakkningastærðir

LIFMIOR er afhent sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (MYCLIC) (stungulyf, lausn). MYCLIC lyfjapenninn inniheldur tæra, litlausa til ljósgula eða froskúna lausn til inndælingar. Hver pakkning inniheldur 2, 4 eða 12 lyfjapenna og 2, 4 eða 12 spríttlútt. Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NL
Bretland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

Belgíu/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tel/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
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 73 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)71 207 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Notkun MYCLIC áfyllta lyfjapennans til inndælingar á LIFMIOR

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

Inngangur

Fyrsta skref: LIFMIOR inndæling undirbúin

Annað skref: Val á stungustað

Þriðja skref: Inndæling á LIFMIOR lausninni

Fjórða skref: Notaða MYCLIC lyfjapennanum fargað

Inngangur

Í eftirfarandi leiðbeiningum er útskýrt hvernig á að nota MYCLIC lyfjapennann til að sprauta inn LIFMIOR. Þessar leiðbeiningar á að lesa vandlega og þeim á að fylgja skref fyrir skref. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur segja þér hvernig á að sprauta inn LIFMIOR. Reyndu ekki að gefa sprautu fyrr en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að nota MYCLIC lyfjapennann á réttan hátt. Þú getur fengið lækninn eða hjúkrunarfræðing um aðstoð ef spurningar vakna um inndælinguna.

Mynd 1

MYCLIC áfyllti lyfjapenninn



Skref 1: LIFMIOR inndæling undirbúin

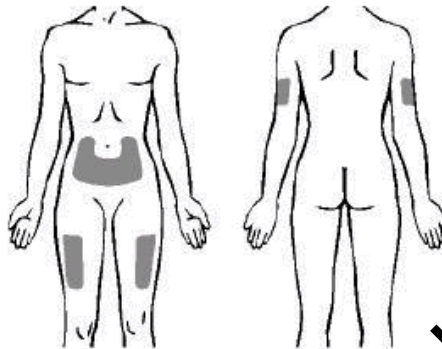
1. Veldu hreint, vel upplýst og hett vinnusvæði.
2. Safnaðu saman því sem nota þarf við inndælinguna og settu það á vinnusvæðið sem valið hefur verið:
 - a. Einn MYCLIC áfylltur lyfjapenni og einn sprittklútur (taktu þetta úr kassanum með lyfjapennanum sem þú geymir í kælinum). Ekki hrista lyfjapennann.
 - b. Einn bómullarhnoðri eða grisja
3. **Athugið fyrningardagsetninguna (mánuður/ár) á lyfjapennanum.** Ef komið er fram yfir dagsetninguna á ekki að nota lyfjapennann og hafa samband við lyfjafræðing til að fá aðstoð.
4. Skoðið lausnina í lyfjapennanum með því að horfa í gegnum gegnsæja skoðunargluggann. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit LIFMIOR. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarrinnar.
5. **Láttu hvítu nálarhlífina vera og bíddu í um 15-30 mínútur** svo LIFMIOR lausnin í lyfjapennanum geti náð stofuhita. Inndælingin verður þægilegri fyrir þig ef þú bíður þar til lausnin nær stofuhita. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. **Alltaf á að geyma lyfjapennann þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

Meðan þú biður eftir að lausnin í lyfjapennanum nái stofuhita skaltu lesa annað skref (hér að aftan) og velja stungustað.

Skref 2: Val á stungustað (sjá mynd 2)

1. Ráðlagður stungustaður er framan á miðjum lærum. Ef þú vilt það heldur geturðu líka notað kviðinn, en gættu þess að velja svæði sem er a.m.k. 5 cm frá nafla. Ef einhver annar gefur sprautuna má líka nota utanverða upphandleggi.

Mynd 2

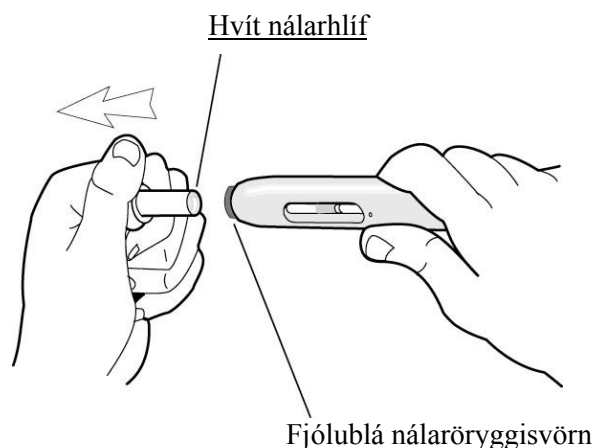


2. Gefa á hverja inndælingu a.m.k. 3 cm frá síðasta stungustað. Stingdu ekki í húð sem er viðkvæm, marín eða hörð. Forðastu svæði með öllum söa sliti (Gagnlegt getur verið að skrá fyrir stungustaði).
3. Ef þú ert með psoriasis skaltu reyna að sprauta ekki beint í upphleypta, þykka, rauða eða flagnandi húð.

Skref 3: Inndæling á LIFMIOR lærmanni

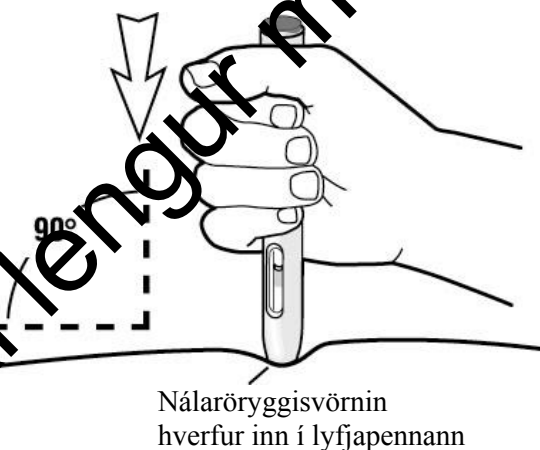
1. Eftir um 15-30 mínúta bið meðan lausnin í lyfjapennanum er að ná stofuhita á að þvo hendur með vatni og sápu.
2. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittklútnum með hringlaga hreyfingum og láttu hann þorna. Snertu ekki aftur þetta svæði áður en sprautað er.
3. Taktu lyfjapennann og fjarlægðu hvítu nálarhlífina af honum með því að toga hana beint af (sjá mynd 2). Gættu þess að beygja ekki hvítu nálarhlífina þegar þú tekur hana af og festu hana ekki aftur þegar hún hefur verið tekin af svo nálin inni í lyfjapennanum skemmist ekki. Eftir að nálarhlífina hefur verið tekin af má sjá fjólubláa nálaröryggisvörn sem stendur aðeins út úr endanum á lyfjapennanum. Nálin er varin inni í lyfjapennanum þar til hann hefur verið virkjaður. Ekki nota lyfjapennann ef þú hefur misst hann eftir að nálarhlífina var tekin af.

Mynd 3



4. Með því að klípa laust í húðina í kringum stungustaðinn með þumalfingri og vísifingri lausu handarinnar gæti inndælingin orðið auðveldari og þægilegri.
5. Haltu lyfjapennanum hornrétt (90°) við stungustað. **Ýttu opna endanum á lyfjapennanum ákveðið niður á húðina** þannig að nálaröryggisvörnin hverfi fullkomlega inn í lyfjapennann. Smá dæld myndast í húðina (sjá mynd 4). Ekki er hægt að virkja lyfjapennann fyrir en nálaröryggisvörninni hefur verið ýtt að fullu inn í lyfjapennann.

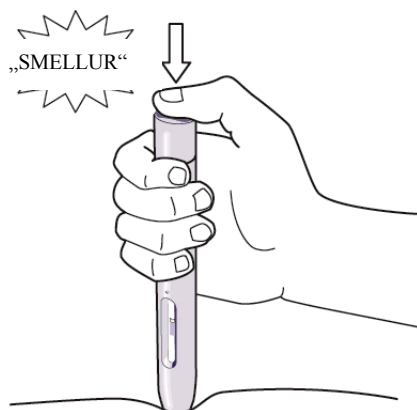
Mynd 4



6. Á meðan þú ýtir lyfjapennanum **ákveðið niður á húðina** til að tryggja að nálaröryggisvörnin hverfi all inn í pennann, **þrýstu snögg á miðju græna hnappsins** ofan á lyfjapennanum með þumalringri til að hefja inndælinguna (sjá mynd 5). Þegar þrýst er á miðju hnappsins heyrir smelli. **Haltu lyfjapennanum áfram tryggilega að húðinni þar til annar smelli heyrir** eða þar til 10 sekúndur eru liðnar frá fyrri smelli (hvort sem gerist á undan).

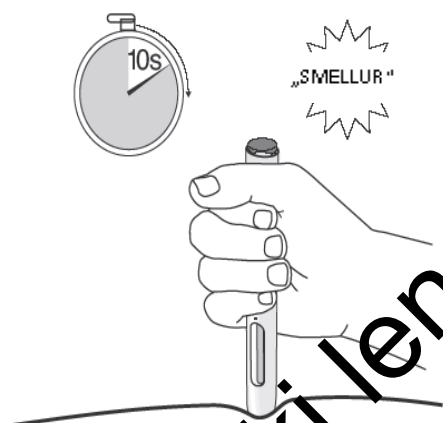
Athugið – Ef ekki er hægt að hefja inndælinguna eins og lýst er, á að ýta lyfjapennanum þéttar niður á húðina og þrýsta aftur á græna hnappinn.

Mynd 5



7. Þegar þú heyrir seinni smellinn (eða þegar 10 sekúndur eru liðnar, ef þú heyrir ekki annan smell) er inndælingu lokið (sjá mynd 6). Nú geturðu tekið lyfjapennann af húðinni (sjá mynd 7). Þegar þú lyftir lyfjapennanum réttist sjálfkrafa úr fjólubláu nálaröryggisvörninni og hún hylur nálina.

Mynd 6

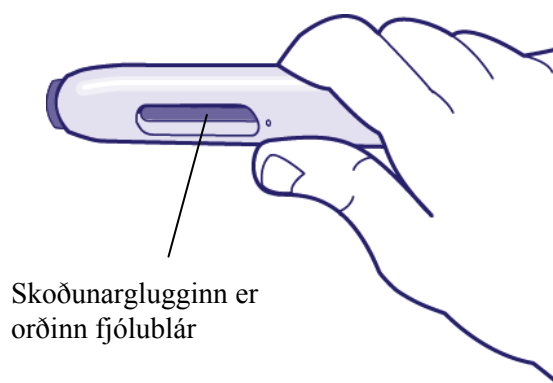


Það réttist úr fjólubláu
nálaröryggisvörninni og
hún hylur nálina

Skoðunarglugginn er orðinn
fjólublár

8. Nú á skoðunargluggi lyfjapennans að vera orðinn alveg fjólublár til staðfestingar á að kammtinum hafi verið sprautað rétt (sjá mynd 8). Sé glugginn ekki alveg fjólublár skaltu leita að stoðar hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings þar sem verið getur að allri LIFMIOR lausninni hafi ekki verið sprautað úr lyfjapennanum. Reyndu ekki að nota lyfjapennann aftur og reyndu ekki að nota annan lyfjapenna án samþykkis hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings.

Mynd 8



9. Ef þú verður var við blóðblett á stungustað, áttu að þrýsta bómullarhnoðra eða grisu virðis stungustaðinn í 10 sekúndur. Ekki nudda stungustaðinn.

Skref 4: Notaða MYCLIC lyfjapennanum fargað

- Lyfjapennann á aðeins að nota einu sinni. Hann á aldrei að nota aftur. Fargaðu notaða lyfjapennanum samkvæmt leiðbeiningum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings. Reyndu ekki að setja hlífina aftur á lyfjapennann.

Talaðu við lækni, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing sem þekkir vel til LIFMIOR ef spurningar vakna.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LIFMIOR 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn til notkunar fyrir börn Etanercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn (báðar hliðar) vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá öryggiskort fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á LIFMIOR meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR
3. Hvernig nota á LIFMIOR
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LIFMIOR
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi (sjá bakhlið)

1. Upplýsingar um LIFMIOR og við hverju það er notað

LIFMIOR er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. LIFMIOR verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

LIFMIOR er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldir gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsin psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota LIFMIOR

Ekki má nota LIFMIOR

- ef barnið sem er í umsjá þinni, er með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni LIFMIOR (talin upp í kafla 6). Ef barnið, fær ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af LIFMIOR og hafa samband við lækni strax.
- ef barnið, hefur fengið eða er í hættu á að fá alvarlega blóðsýkingu sem er kölluð blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef barnið, hafið sýkingu af einhverri gerð. Ef þú ert ekki viss, talaðu við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en LIFMIOR er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef barnið fær ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjosti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu það ekki með meira af LIFMIOR og hafðu strax samband við lækinn.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef barnið fær sýkingu eða er að fara í stóra skurðaðgerð gæti lækinn viljað fylgjast með LIFMIOR meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef barnið hefur átt þao til að fá endurteknar sýkingar eða er með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá nýlegum ferðalögum út fyrir Evrópu. Ef barnið sýnir merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaheill eða koma skaltu strax hafa samband við lækinn. Lækinn getur ákveðið að fylgjast með hvort barnið fær sýkingu eftir að hætt er að nota LIFMIOR.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berkatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LIFMIOR, verður lækinn að athuga hvort einkenni eru um berkla, áður en meðferð með LIFMIOR hefst. Það getur falið í sér málkvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófa á að skrá á öryggiskortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef barnið hefur fengið berkla, eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur seintími) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef barnið er með lifrabólgu B eða hefur einhvern tímann fengið hana. Lækinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en barnið hefur meðferð með LIFMIOR. Meðferð með LIFMIOR getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun LIFMIOR.
- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef barnið er með lifrabólgu C. Lækinn getur ákveðið að fylgjast með LIFMIOR meðferðinni, ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Triflanir á blóðmynd:** Leitaðu strax til læknis ef barnið hefur einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva LIFMIOR meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef barnið er með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugabrota (bólga í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Lækinn mun ákvarða hvort LIFMIOR sé ákjósanleg meðferð fyrir barnið.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef barnið er með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á LIFMIOR við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef barnið er með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en barnið fær LIFMIOR. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli.

Börn og fullorðnir sem taka LIFMIOR geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein.

Sum börn og ungmenni sem hafa fengið LIFMIOR eða önnur lyf sem verka á sama hátt og LIFMIOR hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða.

Sumir sjúklingar sem fá LIFMIOR hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá barninu.

- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef barnið er útsett fyrir hlaupabólu meðan á LIFMIOR meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota LIFMIOR við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef barnið í umsjá þinni hefur sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgur:** LIFMIOR er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef barnið sem er í þinni umsjá er með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef barnið er með sykursýki eða tekur lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að barnið þurfi minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan LIFMIOR er notað.

Börn og unglingar

- **Bólusetning:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar LIFMIOR. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á LIFMIOR meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni barnsins áður en barnið er bólusett.
- **Bólgusjúkdómur í þörmum:** Greint hefur verið frá bólgusjúkdómi í þörmum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem fengu meðferð með LIFMIOR. Segðu læknum frá því ef barnið fær krampa eða verki í kviðarhol, niðurgang, léttist eða er með blóð í hægðum.

Yfirleitt á ekki að nota LIFMIOR hjá börnum með fjölíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sólagigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LIFMIOR

Látið lækinn eða lyfjafráðingvita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talin anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Barnið á ekki að nota LIFMIOR ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið LIFMIOR meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýningarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið LIFMIOR á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið LIFMIOR eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin áhætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið LIFMIOR á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki um notkun LIFMIOR á meðgöngu, áður en ungbarnið fær einhver bóluefni (sjá frekari upplýsingar í kafla 2, „Bólusetning“).

Konur eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem LIFMIOR skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á LIFMIOR hafi áhrif á hæfni til aksturs né til stjórnunar á tækjum og vélum.

3. Hvernig nota á LIFMIOR

Notkun handa börnum og unglingum

Notið lyfið alltaf eins og lækniinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af LIFMIOR of mikil eða lítil.

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglinginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Lækniinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

10 mg hettuglasið er ætlað fyrir börn sem eiga að fá 10 mg eða lægri skammta. Hvert hettuglas með LIFMIOR 10 mg skal einungis nota einu sinni fyrir einn sjúkling og afganginn skal fargað.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölleiðagigt eða margleiðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda leiðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg LIFMIOR á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi LIFMIOR engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækniinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Aðferð við lyfjagjöf

LIFMIOR er gefið með því að sprauta því undir húð.

LIFMIOR má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Stungulyfsstofninn þarf að fylla upp fyrir notkun. **Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta LIFMIOR eru gefnar í kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi“.** Ekki skaltu blanda LIFMIOR lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga barnið á að fá LIFMIOR.

Ef notað er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af LIFMIOR en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota LIFMIOR

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta næsta skammti af LIFMIOR um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að gefa lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrr en komið er að næsta skammti, ekki gefa barninu tvöfaldan skammt (2 skammta sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota LIFMIOR

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengustu aukaverkanir af LIFMIOR eru viðbrögð á stungustað, sýkingar, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og hiti. Frekari upplýsingar eru hér að neðan.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki gefa barninu meira LIFMIOR. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/ eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við LIFMIOR, svo þú skalt leita strax læknishjálp.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og haan hita, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmýnd** eins og blæðingar, marblettir eða fólvi.
- Merki um **taugatrufnanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjártabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur, öklar, illþving um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð. Merki um **sjálfsofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón. Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta. Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana LIFMIOR eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga). Viðbrögð á stungustað (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar). Sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur áður verið notaður.

- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (mótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða föllir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarensím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarensíma algeng).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgu í húð og önghljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjúntaugarþroti) eða þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (þetta geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæmngs viðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmyndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum mjög sjaldgæf).
- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):
Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):
Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur). Versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þröttleysi ásamt húðútbrotum).

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipaðar því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LIFMIOR

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“.
Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Áður en LIFMIOR lausnin er útbúin má geyma LIFMIOR utan kælikáps við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á LIFMIOR ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna þegar LIFMIOR er tekið úr kæli og dagsetninguna þegar á að farga LIFMIOR (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli). Þessi nýja fyrningardagsetning má ekki vera síðar en fyrningardagsetningin sem tilgreind er á öskjunni.

Eftir að LIFMIOR lausnin hefur verið útbúin, er mælt með að hún sé notuð strax. Hins vegar má nota lausnina í allt að 6 klukkustundir ef hún er geymd við allt að 25°C hita.

Ekki nota lausnina ef þú verður var við að hún sé ekki tær eða inniheldur agnir. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul eða ljósbrún, án kekkja eða flagna eða agna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissópi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markaðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LIFMIOR inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hvert hettuglas af LIFMIOR 10 mg stungulyfsstofni og leysi, lausn til notkunar fyrir börn inniheldur 10 mg af etanercept. Eftir upplausn inniheldur lausnin 10 mg/ml af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru:

Stungulyfsstofn: Mannítól (E421), sáttrosi og trómetamól.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti LIFMIOR og pakkningastærðir

LIFMIOR 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn fyrir börn er afhent sem hvítt duft ásamt leysi til upplausnar á stungulyf (stungulyfsstofn). Hver pakkning inniheldur 4 hettuglös, 4 áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf, 4 nálar, 4 millistykki fyrir hettuglös og 8 sprittklúta.

Markaðslausnshafi og framleiðandi

Markaðslausnshafi:

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

Framleiðandi:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Bretland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 2908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited+
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf á LIFMIOR stungulyfi

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

- a. **Inngangur**
- b. **Undirbúningur fyrir inndælingu**
- c. **Undirbúningur LIFMIOR gjafar**
- d. **Leysi bætt í**
- e. **LIFMIOR lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna**
- f. **Nálin sett á sprautuna**
- g. **Val á stungustað**
- h. **Undirbúningur og inndæling á LIFMIOR lausninni**
- i. **Förgun á birgðum**

a. Inngangur

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að blöndun og inndælingu á LIFMIOR. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknir barnsins eða aðstoðarmaður hans munu kenna þér rétta tækni við að gefa sprautu og hversu mikið á að gefa barninu. Reyndu ekki að sprauta fyrr en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að blanda og gefa stungulyfið.

Stungulyfinu má ekki blanda í sömu sprautu eða hettuglas og annað lyf. Sjá kafla 5 um leiðbeiningar um hvernig gefna á LIFMIOR.

b. Undirbúningur fyrir inndælingu

Þvoðu þér vandlega um hendurnar.

Veljið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði.

Skammtabakkinn á að innihalda eftirfarandi. (Ef ekki, hafið þá samband við lyfjafræðing). Notið eingöngu það sem er á þessum lista. **EKKI nota** aðrar sprautur.

1 LIFMIOR hettuglas

1 áfyllt sprauta með tærum litlausum leysi (vatn fyrir stungulyf)

1 nál

1 millistykki fyrir hettuglas

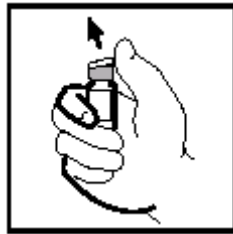
2 sprittklútar

- Skoðaðu fyrningardagsetningu bæði á hettuglasinu og sprautunni. Ekki á að nota það eftir fyrningardagsetninguna.

c. Undirbúningur LIFMIOR gjafar

- Fjarlægðu það sem er á bakkanum
- Fjarlægðu plasthlífina af LIFMIOR hettuglasinu (sjá mynd 1). **EKKI** fjarlægja gráa tappann eða álhattuna sem er í kringum opið á hettuglasinu.

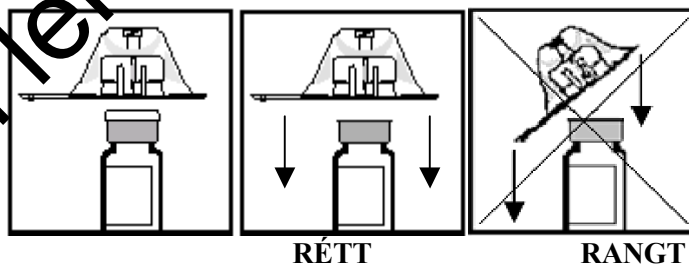
Mynd 1



- Taktu nýjan sprittklút til að hreinsa gráa tappann á LIFMIOR hettuglasinu. Þegar búið er að þrifa tappann, má ekki snerta hann með höndunum né láta hann snerta neitt.
- Staðsetjið hettuglasið upprétt á hreinan, sléttan flöt.
- Fjarlægið pappírshluta umbúða utan um millistykkið.
- Á meðan millistykkið er enn í plastinu, komið því fyrir ofan á LIFMIOR hettuglasinu svo að oddur millistykkisins sé í miðjunni á upphækkaða hringnum ofan á gúmmítappa hettuglassins (sjá mynd 2).
- Haldið hettuglasinu tryggilega á slétta fletinum með annarri hendinni. Notið hina hendina til að **ÝTA ÞÉTT BEINT** ofan á pakkann með millistykkinu þar til að oddurinn á millistykkinu fer í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu og **ÞÚ FENNUR OG HEYRIR AÐ BRÚN MILLISTYKKISINS FESTIST Á RÉTTUM STAÐ** (sjá mynd 3). Ýtið millistykkinu **EKKI** niður undir horni (sjá mynd 4). Það er mikilvægt að oddur millistykkisins ýtist alveg í gegnum gúmmítappa hettuglassins.

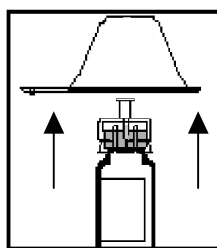
Mynd 3

Mynd 4



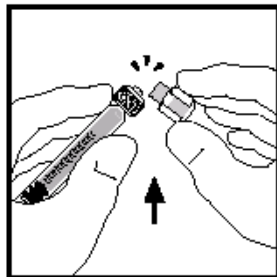
- Á meðan þú heldur á hettuglasinu í annarri hendinni, fjarlægðu þá plast umbúðirnar af millistykkinu (sjá mynd 5).

Mynd 5



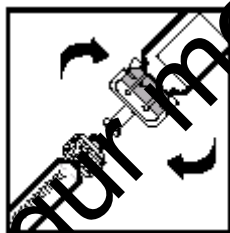
- Fjarlægið gúmmí hlífðarhulsuna á enda sprautunnar með því að brjóta hvíta tappann af við brotlínuna. Þetta er gert með því að taka utan um kragann á hvíta tappanum og um leið er endinn á hvíta tappanum beygður niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 6). **Fjarlægið EKKI hvíta kragann sem er eftir á sprautunni.**

Mynd 6



- Ekki nota sprautuna ef brotlínan milli endans og kragans er þegar brotin. Byrjið þá upp á nýtt með öðrum skammtabakka.
- Haldið á glerhluta sprautunnar (ekki í hvíta kragann) í annarri hendi, og á millistykkinu í hinni (ekki hettuglasinu), tengið sprautuna við millistykkið á hettuglasinu með því að setja endann inn í opið og snúa réttisælis þar til hún er föst (sjá mynd 7).

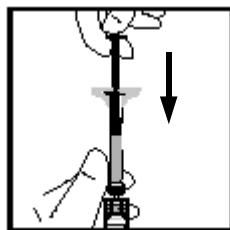
Mynd 7



d. Leysi bætt í

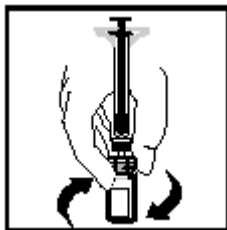
- Haltu hettuglasinu uppréttu á fléttu yfirborði og þrýstu sprautustimplinum MJÖG HÆGT þar til allur leysirinn er kominn í hettuglasið. Þetta minnkar hættu á froðumyndun (loftbólur) (sjá mynd 8). Eftir að vatnið hefur verið bætt við LIFMIOR, getur verið að stimpillinn færist upp sjálfur. Það er vegna þrýstings og þú skalt ekki hafa áhyggjur af því.

Mynd 8



Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu, hreyfðu hettuglasið varlega í nokkra hringi til að leysa upp duftið (sjá mynd 9). **EKKI** hrista hettuglasið. Bíðið þar til allt duftið er uppleyst (tekur venjulega minna en 10 mínútur). Lausnin á að verða tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, engir kekkir, flögur eða agnir mega vera sjáanlegar. Smávegis af hvíttri froðu getur verið í hettuglasinu, það er eðlilegt. Notaðu **EKKI** LIFMIOR ef duftið í hettuglasinu er ekki uppleyst innan 10 mínútna. Byrjaðu þá aftur upp á nýtt með nýjum skammtabakka.

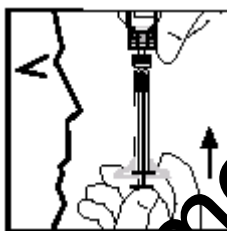
Mynd 9



e. **LIFMIOR lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna**

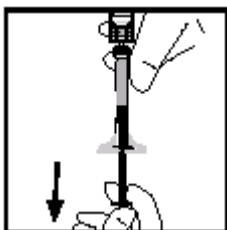
- Þú átt að hafa fengið leiðbeiningar frá læknum eða aðstoðarmanni hans um hæfilegt magn af lausn sem á að draga upp úr hettuglasinu. Hafirðu ekki fengið slíkar leiðbeiningar, vinsamlegast hafðu samband við lækinn.
- Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu er því hvolft og haldið í augnhæð. Ýttu stimplinum alla leið inn (sjá mynd 10).

Mynd 10



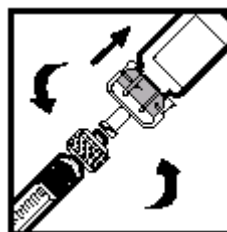
- Dragðu síðan varlega sprautustimpilinn til baka til að draga vökvann í sprautuna (sjá mynd 11). Dragðu aðeins út það magn sem lækni þíns hefur mælt fyrir um. Eftir að þú hefur dregið LIFMIOR upp úr hettuglasinu gæti verið eitthvað loft í sprautunni. Hafðu engar áhyggjur af því þar sem þú kemur til með að loftæma sprautuna síðar.

Mynd 11



- Haltu hettuglasinu á hvolfi og skrófaðu sprautuna af millistykkinu á hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis (sjá mynd 12).

Mynd 12

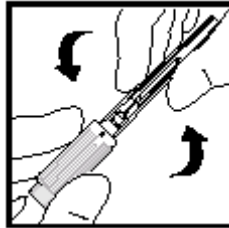


- Settu áfyllta sprautuna á hreinan, sléttan flöt. Gættu þess að oddurinn snerti ekki neitt. Gættu þess að ýta ekki niður á stimpilinn.

f. Nálin sett á sprautuna

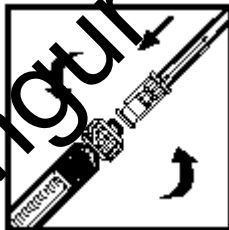
- Nálin er í plastumbúðum til að halda henni sæfðri.
- Til að opna plastumbúðirnar, haltu stutta, breiða endanum í annarri hendinni. Settu hina hendina á langa hlutann af umbúðunum.
- Til að brjóta innsiglið, beygðu lengri endann niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 13).

Mynd 13



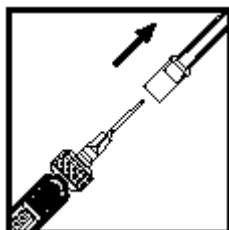
- Þegar búið er að brjóta innsiglið, fjarlægðu stutta, breiða endann af plastumbúðunum.
- Sprautan er áfram í lengri hluta umbúðanna.
- Haltu á nálinni í umbúðunum í annarri hendinni og taktu sprautuna og settu sprautuendann inn í nálarhulsuna.
- Festu sprautuna og nálina saman með því að snúa rétt á hlið þar til nálin er föst (sjá mynd 14).

Mynd 14



- Fjarlægðu nálarhulsuna frá sprautunni með því að toga það ákveðið, beint af og gættu þess að snerta ekki nálina þá láta nálina komast í snertingu við neitt (sjá mynd 15). Gættu þess að beygja ekki eða snúa hulstrinu þegar það er tekið af svo nálin skemmist ekki.

Mynd 15



- Haltu sprautunni lóðréttri og losaðu þig við loftbólur ef þær eru til staðar með því að ýta hægt á stimpilinn, þar til loftbólurnar hverfa (sjá mynd 16).

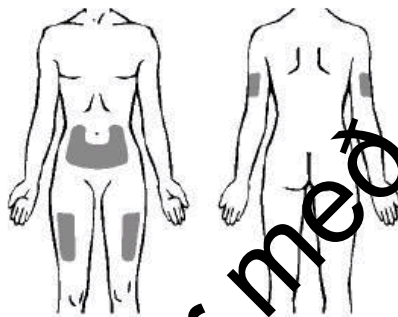
Mynd 16



g. Val á stungustað

- Stungustaðirnir þrír sem mælt er með, eru: (1) framan á miðju læri; (2) á kvið, nema 5 cm svæði í kringum naflann; og (3) afturhluti upphandleggs (sjá mynd 17). Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandleggs.

Mynd 17

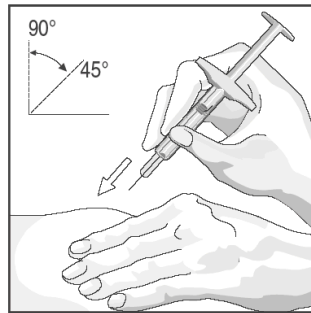


- Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu **EKKI** lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örum eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði).
- Ef barnið er með psoriasis, skaltu forðast að stinga beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti ("psoriasis útbrot").

h. Undirbúningur og inndæling á LIFMIOR lausninni

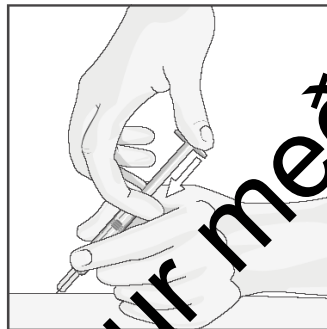
- Strjúktu stungustaðinn sem á að nota til að gefa LIFMIOR með nýjum sprittklút með hringlaga hreyfingum. Snertu **EKKI** aftur þetta svæði fyrr en búið er að gefa lyfið.
- Þegar sóðhreinsaða húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu á sprautunni eins og blýanti.
- Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 18). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að sprauta barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt, eða af of miklum krafti inn í húðina.

Mynd 18



- Þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautanni með lausu hendinni, sem næst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn lausninni **hægt** og með jöfnum hraða. (sjá mynd 19).

Mynd 19



- Þegar sprautan hefur verið tæmd, hafiðu nálina og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna.
- Þrýstu bómullarhnoðra yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur átt sér stað. **EKKI** nudda stungustaðinn. Einnig má nota plástur.

i. Förgun á birgðum

- **ALDREI** má nota aftur sprautu og nál. Gakktu frá nálum og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar, vinsamlegast beindu þeim til lækna, hjúkrunarfræðinga eða lyfjafræðinga sem hafa þekkingu á LIFMIOR.