

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 25 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimérica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione variabile, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton.

L'attività specifica di etanercept è di $1,7 \times 10^6$ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per iniezione).

La polvere è bianca. Il solvente è un liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

LIFMIOR in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

LIFMIOR può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

LIFMIOR è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

LIFMIOR, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

LIFMIOR non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. LIFMIOR ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con LIFMIOR deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche.

I pazienti trattati con LIFMIOR devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

LIFMIOR è disponibile in dosaggi da 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite Reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg di LIFMIOR, da somministrare due volte a settimana.

Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica La dose raccomandata è di 25 mg di LIFMIOR somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il prosieguo della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di LIFMIOR è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con LIFMIOR deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con LIFMIOR, devono essere seguite le istruzioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con LIFMIOR, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

LIFMIOR è somministrato per iniezione sottocutanea. LIFMIOR polvere per soluzione deve essere ricostituita in 1 ml di solvente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di LIFMIOR ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di LIFMIOR".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con LIFMIOR non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con LIFMIOR, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di LIFMIOR, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a microrganismi endemici).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con LIFMIOR devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di LIFMIOR deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di LIFMIOR in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica

dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella scheda di allerta del paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con LIFMIOR non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con LIFMIOR e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di LIFMIOR deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con LIFMIOR.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come LIFMIOR. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con LIFMIOR. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra LIFMIOR a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, LIFMIOR deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con LIFMIOR. LIFMIOR deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento concomitante con anakinra

La co-somministrazione concomitante di LIFMIOR ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e neutropenia rispetto all'uso del solo LIFMIOR. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso concomitante di LIFMIOR ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici, pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di LIFMIOR sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con LIFMIOR deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso LIFMIOR, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato,

diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effetttrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con LIFMIOR e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia \leq 18 anni), compreso LIFMIOR. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso il rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso LIFMIOR. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con LIFMIOR. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono LIFMIOR. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano LIFMIOR era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano LIFMIOR.

Il significato clinico di questo non è noto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con LIFMIOR può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con LIFMIOR. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con LIFMIOR che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo LIFMIOR, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con LIFMIOR deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di neuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con LIFMIOR in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive LIFMIOR a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di LIFMIOR e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di LIFMIOR quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di LIFMIOR e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di LIFMIOR in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con LIFMIOR. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età.

Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di LIFMIOR nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi

studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con LIFMIOR.

Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con LIFMIOR o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, LIFMIOR non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il grado di mortalità dei pazienti trattati con LIFMIOR era significativamente più elevato. Conseguentemente, LIFMIOR non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con LIFMIOR in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, LIFMIOR non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto al gruppo di controllo. LIFMIOR non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con LIFMIOR in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con LIFMIOR abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory bowel disease, IBD*) e uveite nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (*Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA*)

Sono stati segnalati casi di IBD e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8).

4.4 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento concomitante con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con LIFMIOR ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con LIFMIOR o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con LIFMIOR ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con LIFMIOR (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'associazione di LIFMIOR ed anakinra non ha mostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha mostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto LIFMIOR, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con LIFMIOR o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando LIFMIOR è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotressate, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,6-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. LIFMIOR deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con LIFMIOR durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di LIFMIOR della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Poiché le immunoglobuline, così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o

interrompere la terapia con LIFMIOR tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con LIFMIOR sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come LIFMIOR, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare la difesa dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in almeno di 1 paziente su 100 trattati con LIFMIOR. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di LIFMIOR, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di LIFMIOR. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e		Riattivazione dell'epatite B, listeria

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				Legionella)*		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia *	Anemia aplastica*	Leucocitosi e neutrofilica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso				Episodi di demielinizzazione e del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione e quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione e a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			paragrafo 4.4)	congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie epato-biliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, rash psoriasiforme	Sindrome di Steven Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidei	Neftrolistosi epidemica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematosocutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome lupus-simile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore (dolore)*)	Piressia				

*vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con LIFMIOR per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con LIFMIOR in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata.

Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con LIFMIOR. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni

in pazienti trattati con LIFMIOR. In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con LIFMIOR in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con LIFMIOR in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con LIFMIOR hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto LIFMIOR non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con LIFMIOR ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite ossocondrale, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con LIFMIOR da solo o con metotrexato da solo o con LIFMIOR in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di LIFMIOR con metotrexato possa essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con LIFMIOR e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con LIFMIOR. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, un paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di LIFMIOR sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con LIFMIOR in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con LIFMIOR può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con LIFMIOR incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici,

L'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto LIFMIOR. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con LIFMIOR (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con LIFMIOR contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con LIFMIOR comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con LIFMIOR che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con LIFMIOR sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e biotico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento concomitante con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con LIFMIOR più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad LIFMIOR da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato

concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile.

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo 1, infezione del tessuto molle ed infezioni di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano LIFMIOR durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili a quelle osservate negli studi con LIFMIOR su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano LIFMIOR per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (9%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche.

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di LIFMIOR per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per LIFMIOR.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α), codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, uno studio negli adulti con spondiloartrite assiale non-radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile e uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR). Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con LIFMIOR a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi; $p < 0,01$ LIFMIOR versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

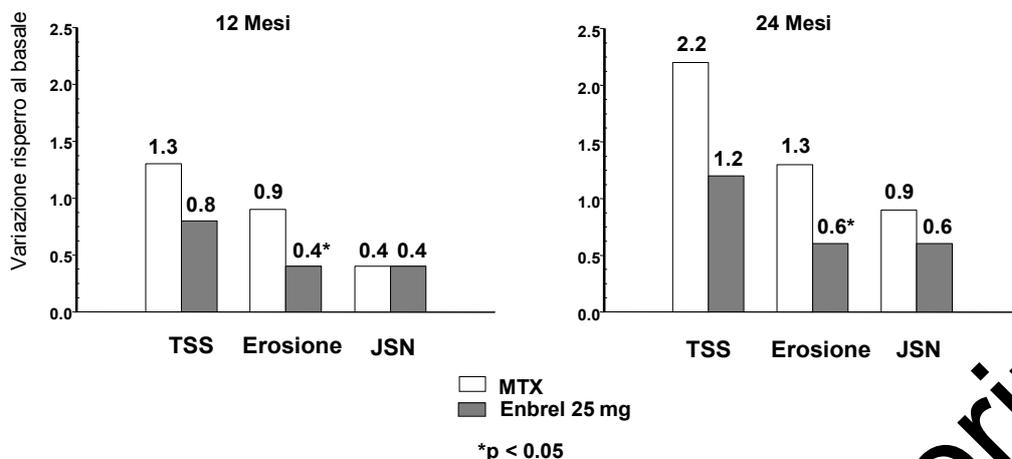
Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. LIFMIOR è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ sono migliorati nei pazienti trattati con LIFMIOR, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

Dopo l'interruzione di LIFMIOR i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con LIFMIOR dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono state osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione.

L'efficacia di LIFMIOR è stata confrontata con il metotrexato in uno studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con LIFMIOR 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con LIFMIOR 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed LIFMIOR 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione Radiografica: confronto di LIFMIOR vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo LIFMIOR (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di LIFMIOR e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di LIFMIOR in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

End Point	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexato (n = 231)
ACR Risposta^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			
Punteggio basale ^b	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

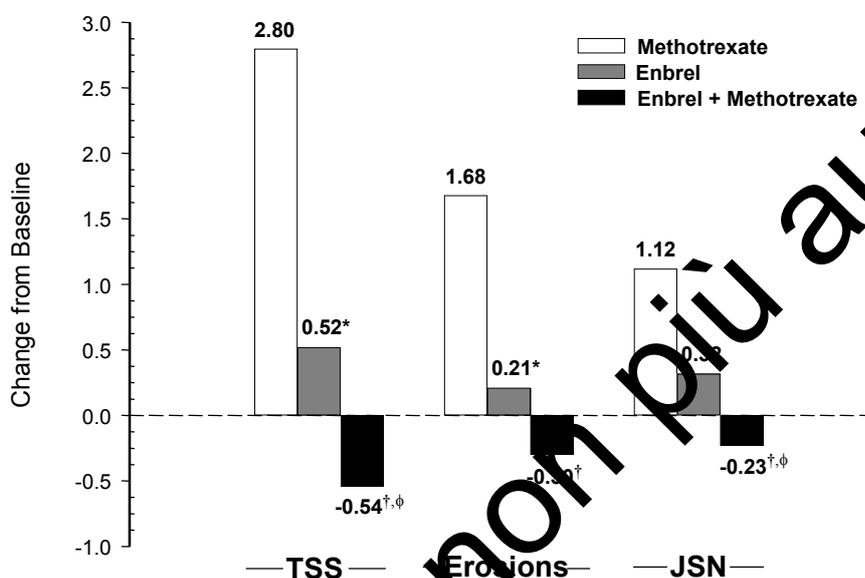
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono significativi.

c: La remissione è definita come DAS <1.6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0.05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e φ = p < 0.05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con LIFMIOR rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

Progressione Radiografica: Confronto tra LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = p < 0,05 per il confronto di LIFMIOR vs metotrexato, † = p < 0,05, per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e φ = p < 0,05, per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per LIFMIOR in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS ≤ 0,5) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo LIFMIOR e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; p<0,05). La differenza fra il gruppo trattato con solo LIFMIOR e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa (p<0,05). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di LIFMIOR (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto

50 mg di LIFMIOR una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con LIFMIOR sono risultati comparabili all'8^o settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16^{ma} settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche placche psoriasiche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di LIFMIOR (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

**Risposte dei Pazienti Affetti da Artrite Psoriasica
in uno Studio Placebo-Controllato**

Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 104
ACR 20		
3° Mese	15	59 ^b
6° Mese	13	50 ^b
ACR 50		
3° Mese	4	38 ^b
6° Mese	4	37 ^b
ACR 70		
3° Mese	0	11 ^b
6° Mese	1	9 ^c
PsARC		
3° Mese	31	72 ^b
6° Mese	23	70 ^b

a: 25 mg di LIFMIOR SC due volte a settimana

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

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

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. LIFMIOR è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ($p < 0.001$), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con LIFMIOR, rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0.001$).

I cambiamenti radiografici sono stati valutati nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al baseline e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS $\leq 0,5$) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con LIFMIOR in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente, $p \leq 0,001$). L'effetto di LIFMIOR sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variazione Media (ES) Annualizzata dal Basale nel Total Sharp Score

Tempo	Placebo (n = 104)	Etioprecip (n = 101)
Mese 12	1,00 (0,29)	0,03 (0,09) ^a

ES = errore standard.

a. $p = 0,0001$.

Il trattamento con LIFMIOR risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di LIFMIOR in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di LIFMIOR nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di LIFMIOR 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con LIFMIOR. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di LIFMIOR (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con LIFMIOR ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato		
Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b
a: p<0.001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0.002, LIFMIOR vs. Placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia.

Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al baseline.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con LIFMIOR 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica

L'efficacia di LIFMIOR nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 219 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza ad uno o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di LIFMIOR o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di LIFMIOR alla settimana per le successive 92 settimane. L'RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con LIFMIOR ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	LIFMIOR N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 e c:<0,05, tra LIFMIOR e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SII) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano LIFMIOR. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con LIFMIOR (n=95) contro 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) (p<0,001). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano LIFMIOR era 4.64 per la SJI (n=153) e 1.40 per la colonna (n=154).

Alla settimana 12, LIFMIOR ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano LIFMIOR sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di LIFMIOR nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI<50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di LIFMIOR nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (rispondiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra LIFMIOR ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12^a settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età ≥ ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea ≥ 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di LIFMIOR (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10

allo screening. LIFMIOR è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di LIFMIOR sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con LIFMIOR in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di LIFMIOR o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di LIFMIOR o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di LIFMIOR in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p<0.0001). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con LIFMIOR ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----					-----Studio 3-----				-----Studio 4-----	
	Placebo n = 166 set. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 set. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 set. 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg Bisett. n = 162 set. 12	50 mg Bisett. n = 162 set. 24 ^a	25 mg Bisett. n = 164 set. 12	50 mg Bisett. n = 164 set. 24 ^a		25 mg Bisett. n = 196 set. 12	50 mg Bisett. n = 196 set. 12		50 mg Settim. n = 96 set. 12	50 mg Settim. n = 90 set. 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 , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere LIFMIOR 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto LIFMIOR, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI \geq 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con LIFMIOR nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento. Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’ inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di LIFMIOR due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale LIFMIOR era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un’analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l’opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti LIFMIOR

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,83% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 5,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l’incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l’incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l’efficacia di LIFMIOR sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell’artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ($< 0,2$ mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4

mg/kg (massimo 25 mg per dose) di LIFMIOR per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare LIFMIOR o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento $\geq 30\%$ in almeno tre di sei e un peggioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento $\geq 30\%$ in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con LIFMIOR manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p=0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato ≥ 116 giorni per i pazienti che ricevevano LIFMIOR e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con LIFMIOR continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere LIFMIOR per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in monoterapia ($n=193$), di LIFMIOR con metotrexato ($n=294$) o del metotrexato in monoterapia ($n=197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con LIFMIOR alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con LIFMIOR in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di LIFMIOR, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto LIFMIOR 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con LIFMIOR rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	LIFMIOR 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “clear” or “minimal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg per chilo di LIFMIOR (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con LIFMIOR. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di LIFMIOR 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con LIFMIOR è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di LIFMIOR, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66$ µg/ml e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6$ µg•ora/ml.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di LIFMIOR 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466 µg•ora/ml e 474 µg•ora/ml, rispettivamente per LIFMIOR 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di LIFMIOR in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di insufficienza renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con LIFMIOR sulle artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di LIFMIOR, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/ml alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con LIFMIOR, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. LIFMIOR è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*.

A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con LIFMIOR studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

LIFMIOR non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1000 mg/Kg. LIFMIOR non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 2 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo (E421)

Saccarosio

Trometamolo

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 ore a temperature fino a 25°C dopo ricostituzione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere normalmente più lunghi di 6 ore a temperature fino a 25°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

LIFMIOR può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, LIFMIOR deve essere gettato.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro trasparente (4 ml, vetro di tipo I) con tappi in gomma, sigilli in alluminio e cappucci in plastica rimovibili. LIFMIOR è dotato di siringhe preriempite che contengono acqua per

preparazioni iniettabili. Le siringhe sono di vetro-composto di tipo I. Le confezioni contengono 4, 8 o 24 flaconcini di LIFMIOR con 4, 8 o 24 siringhe preriempite di solvente, 4, 8 o 24 aghi, 4, 8 o 24 adattatori per flaconcino ed 8, 16 o 48 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

LIFMIOR viene ricostituito in 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili prima dell'uso, e somministrato per via sottocutanea. LIFMIOR non contiene conservante antibatterico e pertanto le soluzioni preparate con acqua per preparazioni iniettabili, devono essere somministrate prima possibile e comunque entro sei ore dalla ricostituzione.

La soluzione deve essere limpida e da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro senza grumi, flocculi o particelle. Alcune bolle bianche possono rimanere nel flaconcino – ciò è normale. LIFMIOR non deve essere utilizzato se tutta la polvere nel flaconcino non si discioglie entro 10 minuti dalla ricostituzione. In tal caso ripetere l'operazione con un altro flaconcino.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di LIFMIOR ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di LIFMIOR".

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2017
Data dell'ultimo rinnovo

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema plasmidico di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimerica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton.

L'attività specifica di etanercept è di $1,7 \times 10^6$ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

LIFMIOR in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

LIFMIOR può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

LIFMIOR è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

LIFMIOR, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

LIFMIOR non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. LIFMIOR ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottopipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con LIFMIOR deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con LIFMIOR devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

LIFMIOR è disponibile in dosaggi da 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite Reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg di LIFMIOR, da somministrare due volte a settimana.

Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica

La dose raccomandata è di 25 mg di LIFMIOR somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il prosieguo della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di LIFMIOR è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con LIFMIOR deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con LIFMIOR, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Il dosaggio di LIFMIOR per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con LIFMIOR, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

LIFMIOR è somministrato per iniezione sottocutanea (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di LIFMIOR".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con LIFMIOR non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con LIFMIOR, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di LIFMIOR, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con LIFMIOR devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di LIFMIOR deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di LIFMIOR in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva (“latente”). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella scheda di allerta del paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con LIFMIOR non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con LIFMIOR e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di LIFMIOR deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febricola) compaiono durante o dopo il trattamento con LIFMIOR.

Riattivazione dell’epatite B

È stata riportata riattivazione dell’epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell’epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come LIFMIOR. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell’epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l’infezione da HBV prima di cominciare la terapia con LIFMIOR. Per i pazienti che risultano positivi all’infezione da HBV si raccomanda una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell’epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra LIFMIOR a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell’infezione attiva da HBV per l’intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, LIFMIOR deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell’epatite C

È stato riportato un peggioramento dell’epatite C nei pazienti trattati con LIFMIOR. LIFMIOR deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento concomitante con anakinra

La co-somministrazione di LIFMIOR ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi ed neutropenia rispetto all’uso del solo LIFMIOR. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l’uso concomitante di LIFMIOR ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento concomitante con abatacept

Nei studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un’aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l’uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di LIFMIOR sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con LIFMIOR deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Il cappuccio dell’ago della siringa preriempita contiene lattice (gomma naturale essiccata) che può causare reazioni di ipersensibilità quando LIFMIOR è maneggiato o somministrato a persone con sensibilità accertata o presunta al lattice.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso LIFMIOR, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con LIFMIOR e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni, compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso LIFMIOR. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso il rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso LIFMIOR. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con LIFMIOR. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono LIFMIOR. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite

psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano LIFMIOR era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano LIFMIOR. Il significato clinico di questo non è noto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con LIFMIOR può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con LIFMIOR. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con LIFMIOR che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e i genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo LIFMIOR, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con LIFMIOR deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barre, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con LIFMIOR in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive LIFMIOR a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di LIFMIOR e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di LIFMIOR, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di LIFMIOR e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

Nei trattamenti della psoriasi, l'uso di LIFMIOR in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con LIFMIOR. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti

senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di LIFMIOR nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con LIFMIOR.

Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con LIFMIOR o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, LIFMIOR non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con LIFMIOR era significativamente più elevato. Conseguentemente, LIFMIOR non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con LIFMIOR in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, LIFMIOR non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto al gruppo di controllo. LIFMIOR non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con LIFMIOR in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con LIFMIOR abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory bowel disease*, IBD) e uveite nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (*Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA)

Sono stati segnalati casi di IBD e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento concomitante con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con LIFMIOR ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con LIFMIOR o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con LIFMIOR ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con LIFMIOR (vedere

paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di LIFMIOR ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento concomitante con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto LIFMIOR, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con LIFMIOR o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando LIFMIOR è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. LIFMIOR deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con LIFMIOR durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di LIFMIOR della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli.

Poiché le immunoglobuline, così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con LIFMIOR tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con LIFMIOR sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come LIFMIOR, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con LIFMIOR. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di LIFMIOR, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di LIFMIOR. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Linfoma, Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Leucemia, Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	APancitopenia*	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Sindrome da attivazione dei macrofagi*, pPeggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso				Episodi di demielinizzazione e del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione e quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione e a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia	E	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Insufficienza cardiaca congestiziaNuov a insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*	Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie epato-biliari			Enzimi epatici elevati*	Epatiche autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, rash psoriasiforme,	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo subacuto, ILupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome lupus-simile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	FebbrePiressia				

*vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con LIFMIOR per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con LIFMIOR in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata.

Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con LIFMIOR. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con LIFMIOR.

In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con LIFMIOR in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con LIFMIOR in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con LIFMIOR hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto LIFMIOR non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con LIFMIOR ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con LIFMIOR da solo o con metotrexato da solo o con LIFMIOR in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che l'associazione di LIFMIOR con metotrexato possa essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con LIFMIOR e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti,

colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con LIFMIOR. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di LIFMIOR sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con LIFMIOR in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con LIFMIOR può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con LIFMIOR incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto LIFMIOR. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con LIFMIOR (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con LIFMIOR contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con LIFMIOR comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con LIFMIOR che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con LIFMIOR sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus-simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoidale.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento concomitante con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con LIFMIOR più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad LIFMIOR da solo ed il 2% dei

pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotressato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotressato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotressato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotressato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati, comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezioni chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano LIFMIOR durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con LIFMIOR su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano LIFMIOR per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di LIFMIOR per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per LIFMIOR.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α) codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, uno studio negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli

adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile e uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR). Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con LIFMIOR a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi; $p < 0,01$ LIFMIOR versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR hanno raggiunto una risposta ACR 20 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. LIFMIOR è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con LIFMIOR, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

Dopo l'interruzione di LIFMIOR i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con LIFMIOR dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono state osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione.

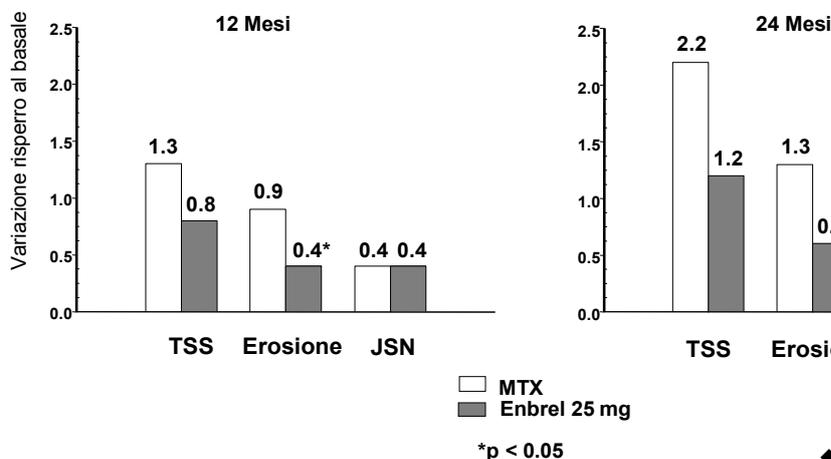
L'efficacia di LIFMIOR è stata confrontata con il in uno studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con LIFMIOR 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. All'inizio i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con LIFMIOR 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN).

Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non

sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed LIFMIOR 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione Radiografica: confronto di LIFMIOR vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo LIFMIOR (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di LIFMIOR e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di LIFMIOR in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti in entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

Endpoint	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexato (n = 231)
ACR Risposte^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			
Punteggio basale ^b	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Basale	1,7	1,7	1,8

Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

End Point	Metotrexato	LIFMIOR	LIFMIOR + Metotrexato
	(n = 228)	(n = 223)	(n = 231)
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

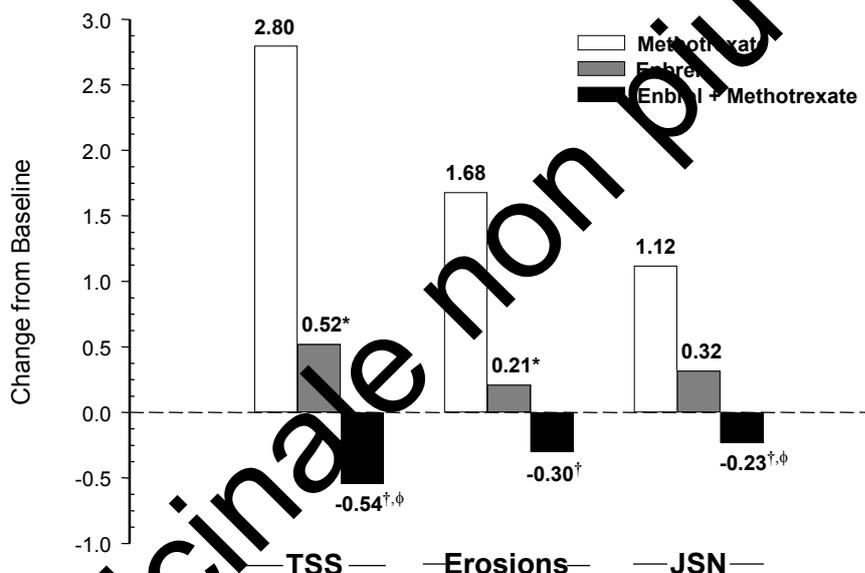
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

c: La remissione è definita come DAS <1.6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0.05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0.05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con LIFMIOR rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

Progressione Radiografica: Confronto tra LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = p < 0,05 per il confronto di LIFMIOR vs metotrexato, † = p < 0,05, per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per LIFMIOR in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS ≤ 0,5) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo LIFMIOR e con solo

metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo LIFMIOR e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di LIFMIOR (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di LIFMIOR una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con LIFMIOR sono risultati comparabili all'8^a settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16^a settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche placche psoriasiche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di LIFMIOR (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuali di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

**Risposte dei Pazienti Affetti da Artrite Psoriasica
in uno Studio Placebo-Controllato**

Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 104
ACR 20		
3° Mese	15	59 ^b
6° Mese	13	50 ^b
ACR 50		
3° Mese	4	38 ^b
6° Mese	4	37 ^b
ACR 70		
3° Mese	0	11 ^b
6° Mese	1	9 ^c
PsARC		
3° Mese	31	72 ^b
6° Mese	23	70 ^b

a: 25 mg di LIFMIOR SC due volte a settimana

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

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

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. LIFMIOR è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ($p < 0.001$), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con LIFMIOR, rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0.001$).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS $\leq 0,5$) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con LIFMIOR in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47% rispettivamente, $p \leq 0,001$). L'effetto di LIFMIOR sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variatione Media (ES) Annualizzata dal Basale nel Total Sharp Score

	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Tempo		
Mese 12	1,00 (0,22)	-0,03 (0,09) ^a

ES = errore standard.

a. $p = 0,0001$.

Il trattamento con LIFMIOR risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di LIFMIOR in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di LIFMIOR nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di LIFMIOR 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati in totale 401 pazienti, di cui 203 trattati con LIFMIOR. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di LIFMIOR (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore

lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con LIFMIOR ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato		
	Percentuale di Pazienti	
Risposta	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70		
2 settimane	2	14 ^a
3 mesi	7	29 ^a
6 mesi	5	28 ^b
a: p<0.001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0.002, LIFMIOR vs. placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio cieco placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con LIFMIOR 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica

L'efficacia di LIFMIOR nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di LIFMIOR o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di LIFMIOR alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con LIFMIOR ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	LIFMIOR N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ e c: $< 0,05$, tra LIFMIOR e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano LIFMIOR. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con LIFMIOR (n=95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) ($p < 0,001$). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano LIFMIOR era 4.64 per la SJI (n=153) e 1.40 per la colonna (n=154).

Alla settimana 12, LIFMIOR ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BAFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano LIFMIOR sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di LIFMIOR nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di LIFMIOR nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra LIFMIOR ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12^a settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (112)

sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di LIFMIOR (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. LIFMIOR è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di LIFMIOR sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con LIFMIOR in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di LIFMIOR o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di LIFMIOR o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di LIFMIOR in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p<0.0001). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con LIFMIOR ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----					-----Studio 3-----				-----Studio 4-----	
	Placebo n = 166 sett.12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 sett.12	-----LIFMIOR-- -----		Placebo n = 46 sett. 12	-----LIFMIOR--- -----	
		25 mg Bisett.	50 mg Bisett.	25 mg Bisett.	50 mg Bisett.		25 mg Bisett.	50 mg Bisett.		50 mg Settim.	50 mg Settim.
PASI 50	14*	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	2	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere LIFMIOR 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto LIFMIOR, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI \geq 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con LIFMIOR nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’ inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di LIFMIOR due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.:

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale LIFMIOR era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un’analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l’opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua e intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti LIFMIOR

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l’incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l’incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l’efficacia di LIFMIOR sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69

bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone (< 0,2 mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di LIFMIOR per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare LIFMIOR o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento $\geq 30\%$ in almeno tre di sei e un peggioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi contorni delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento $\geq 30\%$ in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con LIFMIOR manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p=0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato ≥ 116 giorni per i pazienti che ricevevano LIFMIOR e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Nei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con LIFMIOR continuavano a migliorare dal 3° mese in poi, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere LIFMIOR per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in monoterapia ($n=103$), di LIFMIOR con metotrexato ($n=294$) o del metotrexato in monoterapia ($n=197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con LIFMIOR alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti risponde ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con LIFMIOR in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di LIFMIOR, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e

PASI \geq 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto LIFMIOR 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con LIFMIOR rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	LIFMIOR 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “clear” or “minimal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-*static Physician Global Assessment*.

a. $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di LIFMIOR (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con LIFMIOR. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di LIFMIOR 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con LIFMIOR è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di LIFMIOR, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2.4 mg/l vs 2.6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di LIFMIOR 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ e 474 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$, rispettivamente per LIFMIOR 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di LIFMIOR in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparenza di saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di insufficienza renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con LIFMIOR sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di LIFMIOR, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per

48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/ml alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con LIFMIOR, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. LIFMIOR è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*.

A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con LIFMIOR studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

LIFMIOR non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di un singola dose sottocutanea di 2000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1000 mg/Kg. LIFMIOR non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
L-arginina cloridrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Istruzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).
Non congelare.

LIFMIOR può essere conservato ad una temperatura massima di 25 °C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, LIFMIOR deve essere gettato.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa di vetro trasparente (vetro di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di plastica.

Le confezioni contengono 4, 8 o 24 siringhe preriempite di LIFMIOR e 4, 8 o 24 tamponi con alcol.

La copertura dell'ago contiene gomma naturale essiccata (lattice) (vedi paragrafo 4.4).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa di vetro trasparente (vetro di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di plastica.

Le confezioni contengono 2, 4 o 12 siringhe preriempite di LIFMIOR con 2, 4 o 12 tamponi con alcol.

La copertura dell'ago contiene gomma naturale essiccata (lattice) (vedi paragrafo 4.4).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita di LIFMIOR (per iniezione sottocutanea) raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente dai 15 ai 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle protettive traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di LIFMIOR".

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(D) DELL'AUTORIZZAZIONE (I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2017

Data dell'ultimo rinnovo

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimicamente geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore 2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione C_H2, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 934 amminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton.

L'attività specifica di etanercept è di $1,7 \times 10^6$ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida e da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

LIFMIOR in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

LIFMIOR può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

LIFMIOR è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

LIFMIOR, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

LIFMIOR non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. LIFMIOR ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1)

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni di età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con LIFMIOR deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche e della psoriasi pediatrica a placche.

I pazienti trattati con LIFMIOR devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

La forma preriempita di LIFMIOR è disponibile nel dosaggio da 50 mg. Altre presentazioni di LIFMIOR sono disponibili nei dosaggi da 10, 25 mg e 50 mg.

Posologia

Artrite Reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg di LIFMIOR, da somministrare due volte a settimana.

Alternativamente 50 mg di LIFMIOR somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica

La dose raccomandata è di 25 mg di LIFMIOR somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il prosieguo della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di LIFMIOR è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con LIFMIOR deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con LIFMIOR, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Il dosaggio di LIFMIOR per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con LIFMIOR, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

LIFMIOR è somministrato per iniezione sottocutanea (vedere paragrafo 6.6)..

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Utilizzo della penna preriempita MYCLIC per iniettare LIFMIOR".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con LIFMIOR non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con LIFMIOR, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di LIFMIOR, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con LIFMIOR devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di LIFMIOR deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di LIFMIOR in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva (“latente”). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella scheda di allerta del paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con LIFMIOR non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con LIFMIOR e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di LIFMIOR deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febricola) compaiono durante o dopo il trattamento con LIFMIOR.

Riattivazione dell’epatite B

È stata riportata riattivazione dell’epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell’epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come LIFMIOR. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell’epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l’infezione da HBV prima di cominciare la terapia con LIFMIOR. Per i pazienti che risultano positivi all’infezione da HBV si raccomanda una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell’epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra LIFMIOR a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi dell’infezione attiva da HBV per l’intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, LIFMIOR deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell’epatite C

È stato riportato un peggioramento dell’epatite C nei pazienti trattati con LIFMIOR. LIFMIOR deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento concomitante con anakinra

La co-somministrazione di LIFMIOR ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all’uso del solo LIFMIOR. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l’uso concomitante di LIFMIOR ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento concomitante con abatacept

Nei risultati clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un’aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici, pertanto l’uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di LIFMIOR sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con LIFMIOR deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Il cappuccio dell’ago della penna preriempita contiene lattice (gomma naturale essiccata) che può causare reazioni di ipersensibilità quando LIFMIOR è maneggiato o somministrato a persone con sensibilità accertata o presunta al lattice.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso LIFMIOR, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con LIFMIOR e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella-Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso LIFMIOR. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso il rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso LIFMIOR. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con LIFMIOR. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono LIFMIOR. In

uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano LIFMIOR era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano LIFMIOR. Il significato clinico di questo non è noto..

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con LIFMIOR può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con LIFMIOR. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con LIFMIOR che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e i genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppi segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo LIFMIOR, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con LIFMIOR deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con LIFMIOR in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive LIFMIOR a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di LIFMIOR e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di LIFMIOR, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di LIFMIOR e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

Non è stato valutata la sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in associazione con altri farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di LIFMIOR in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di

peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con LIFMIOR. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di LIFMIOR nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con LIFMIOR.

Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con LIFMIOR o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, LIFMIOR non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con LIFMIOR era significativamente più elevato. Conseguentemente, LIFMIOR non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con LIFMIOR in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, LIFMIOR non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto al gruppo di controllo. LIFMIOR non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con LIFMIOR in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con LIFMIOR abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (Inflammatory bowel disease, IBD) e uveite nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)

Non sono stati segnalati casi di IBD e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento concomitante con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con LIFMIOR ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con LIFMIOR o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con LIFMIOR ed anakinra mostravano una maggiore

incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con LIFMIOR (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di LIFMIOR ed anakinra non ha mostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un' aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto LIFMIOR, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con LIFMIOR o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto e i medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando LIFMIOR è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratte e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita, nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. LIFMIOR deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con LIFMIOR durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di LIFMIOR della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli.

Poiché le immunoglobuline, così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con LIFMIOR tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica e infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con LIFMIOR sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come LIFMIOR, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con LIFMIOR. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di LIFMIOR, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di LIFMIOR. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: non comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota ((la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso				Episodi di demielinizzazione e del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione e quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione e a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie epato-biliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza e peggioramento), pustole, primarie, eritema multiforme, orticaria, rash psoriasiforme,	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome lupus-simile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

*vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con LIFMIOR per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con LIFMIOR in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata.

Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con LIFMIOR. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con LIFMIOR. In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con LIFMIOR in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 3 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con LIFMIOR in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con LIFMIOR hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto LIFMIOR non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con LIFMIOR ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con LIFMIOR da solo o con metotrexato da solo o con LIFMIOR in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che l'associazione di LIFMIOR con metotrexato possa essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con LIFMIOR e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con LIFMIOR. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di LIFMIOR sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con LIFMIOR in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con LIFMIOR può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con LIFMIOR incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto LIFMIOR. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con LIFMIOR (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con LIFMIOR contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Cryptidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con LIFMIOR comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con LIFMIOR che ha sviluppato anticorpi anti cardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con LIFMIOR sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus-simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e biotico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoidale.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune).

Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento concomitante con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con LIFMIOR più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad LIFMIOR da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotressato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotressato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile.

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderate simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato un'infezione mentre ricevevano LIFMIOR durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con LIFMIOR su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano LIFMIOR per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di LIFMIOR per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per LIFMIOR.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α) codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, uno studio negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile ed uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR). Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con LIFMIOR a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi; $p < 0,01$ LIFMIOR versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. LIFMIOR è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non compresi i criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con LIFMIOR confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

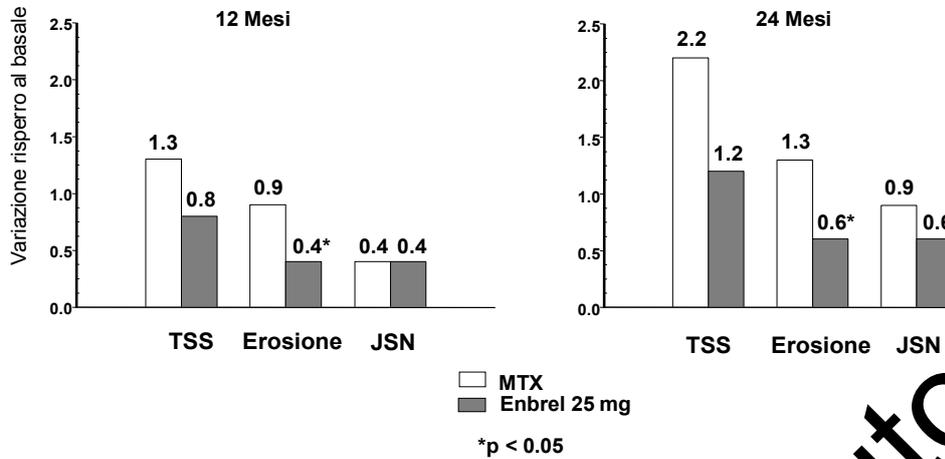
Dopo l'interruzione di LIFMIOR i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con LIFMIOR dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono state osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione.

L'efficacia di LIFMIOR è stata confrontata con il metotrexato in uno studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con LIFMIOR 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con LIFMIOR 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN).

Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed LIFMIOR 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione Radiografica: confronto di LIFMIOR vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo LIFMIOR (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di LIFMIOR e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di LIFMIOR in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti in entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

Medicinale non più autorizzato

Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

End Point	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexato (n = 231)
ACR Risposte^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			
Punteggio basale ^b	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

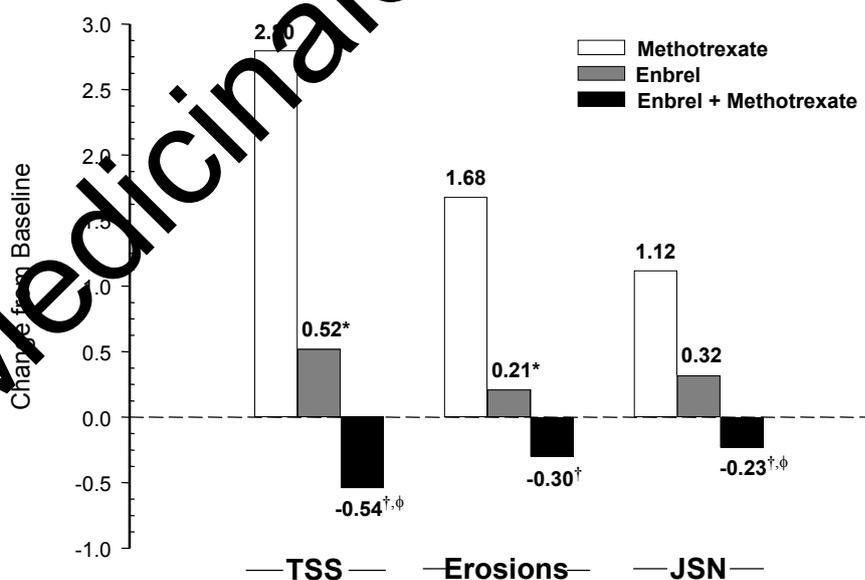
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

c: La remissione è definita come DAS <1.6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0.05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e φ = p < 0.05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con LIFMIOR rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

Progressione Radiografica: Confronto tra LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = p < 0,05 per il confronto di

LIFMIOR vs metotrexato, $\dagger = p < 0,05$, per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$, per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per LIFMIOR in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS $\leq 0,5$) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo LIFMIOR e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo LIFMIOR e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di LIFMIOR (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di LIFMIOR una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con LIFMIOR sono risultati comparabili all'8^a settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16^{ma} settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi. Un'iniezione singola di 50mg /ml di LIFMIOR si è dimostrata bi-equivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di LIFMIOR (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

**Risposte dei Pazienti Affetti da Artrite Psoriasica
in uno Studio Placebo-Controllato**

Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 104
ACR 20		
3° Mese	15	59 ^b
6° Mese	13	50 ^b
ACR 50		
3° Mese	4	38 ^b
6° Mese	4	37 ^b
ACR 70		
3° Mese	0	11 ^b
6° Mese	1	9 ^c
PsARC		
3° Mese	31	72 ^b
6° Mese	23	70 ^b

a: 25 mg di LIFMIOR SC due volte a settimana

b: p < 0,001, LIFMIOR vs placebo

c: p < 0,01, LIFMIOR vs placebo

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. LIFMIOR è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia (p < 0.001), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con LIFMIOR, rispetto a quelli trattati con placebo (p < 0.001).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS ≤ 0,5) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con LIFMIOR in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente, p < 0,001). L'effetto di LIFMIOR sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variazione Media (ES) Annualizzata dal Basale nel Total Sharp Score

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

ES = errore standard.

a. p = 0,0001.

Il trattamento con LIFMIOR risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di LIFMIOR in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di LIFMIOR nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di LIFMIOR 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati in totale 401 pazienti di cui 203 trattati con LIFMIOR. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosante completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di LIFMIOR (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con LIFMIOR ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato		
	Percentuale di Pazienti	
Risposta	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20:		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50:		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b
a: p<0.001, LIFMIOR vs. placebo		
b: p = 0.002, LIFMIOR vs. placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia.

Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con LIFMIOR 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica

L'efficacia di LIFMIOR nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di LIFMIOR o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di LIFMIOR alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con LIFMIOR ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	LIFMIOR N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 e c:<0,05, tra LIFMIOR e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SJI) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano LIFMIOR. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con LIFMIOR (n=95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) (p<0,001). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano LIFMIOR era 4.64 per la SJI (n=153) e 1.40 per la colonna (n=154)

Alla settimana 12, LIFMIOR ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano LIFMIOR sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di LIFMIOR nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI<50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di LIFMIOR nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra LIFMIOR ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12^a settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di LIFMIOR (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. LIFMIOR è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di LIFMIOR sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con LIFMIOR in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di LIFMIOR o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di LIFMIOR o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di LIFMIOR in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p<0.0001$). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con LIFMIOR ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----				-----Studio 3-----			-----Studio 4-----			
	Placebo n = 166 sett.12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 sett. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg Bisett. n = 162 sett. 12	50 mg Bisett. n = 162 sett. 24 ^a	25 mg Bisett. n = 196 sett. 12	50 mg Bisett. n = 196 sett. 12		50 mg Settim. n = 96 sett. 12	50 mg Settim. n = 90 sett. 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 , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere LIFMIOR 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto LIFMIOR, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi "rebound" (PASI ≥ 50% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da "rebound" e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con LIFMIOR nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento. Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all' inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di LIFMIOR due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p<0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale LIFMIOR era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti LIFMIOR

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone (< 0,2 mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di LIFMIOR per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare LIFMIOR o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento $\geq 30\%$ in almeno tre di sei e un peggioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento $\geq 30\%$ in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con LIFMIOR manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p=0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato ≥ 116 giorni per i pazienti che ricevevano LIFMIOR e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con LIFMIOR continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere LIFMIOR per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in monoterapia (n=103), di LIFMIOR con metotrexato (n=294) o del metotrexato in monoterapia (n=197) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con LIFMIOR alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con LIFMIOR in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di LIFMIOR, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto LIFMIOR 0,8 mg per chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con LIFMIOR rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

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

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

^a p < 0,0001 rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg per chilo di LIFMIOR (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con LIFMIOR. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di LIFMIOR 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti

pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con LIFMIOR è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di LIFMIOR, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66$ µg/ml e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 86,6$ µg•ora/ml.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2.4 mg/l vs 2.6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 287 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di LIFMIOR 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466 µg•ora/ml e 471 µg•ora/ml, rispettivamente per LIFMIOR 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di LIFMIOR in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di insufficienza renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con LIFMIOR sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di LIFMIOR, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/ml alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 60 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con LIFMIOR, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. LIFMIOR è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*.

A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con LIFMIOR studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

LIFMIOR non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di un singola dose sottocutanea di 2000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1000 mg/Kg. LIFMIOR non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (0,5mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
L-arginina cloridrato

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).
Non congelare.

LIFMIOR può essere conservato ad una temperatura massima di 25 °C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, LIFMIOR deve essere gettato.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

La penna preriempita (MYCLIC) contiene una siringa preriempita di LIFMIOR. La siringa all'interno della penna è costituita da vetro trasparente di tipo I con ago in acciaio inossidabile da 27 gauge, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di plastica. La copertura dell'ago contiene gomma naturale essiccata (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

Le confezioni contengono 2, 4 o 12 penne preriempite di LIFMIOR con 2, 4 o 12 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la penna preriempita monouso di LIFMIOR raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente dai 15 ai 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Guardando attraverso la finestra per ispezione, la soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Utilizzo della penna preriempita MYCLIC per iniettare LIFMIOR"

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1165/011

EU/1/16/1165/012

EU/1/16/1165/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2017

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agente Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 10 mg di etanercept. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 10 mg/ml di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimérica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione Fc γ 2, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 132 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton. L'attività specifica di etanercept è di $1,7 \times 10^6$ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per iniezione).

La polvere è bianca. Il solvente è un liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

LIFMIOR non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con LIFMIOR deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con LIFMIOR devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

Posologia

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

La presentazione da 10 mg è per i pazienti pediatrici cui sia stata prescritta una dose da 10 mg o minore. Ogni flaconcino di LIFMIOR da 10 mg deve essere usato in un'unica occasione per un solo paziente e l'eventuale soluzione nel flaconcino non utilizzata deve essere gettata via.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose) o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana, somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con LIFMIOR, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale LIFMIOR non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

LIFMIOR è somministrato per iniezione sottocutanea. LIFMIOR polvere per soluzione deve essere ricostituita in 1 ml di solvente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di LIFMIOR ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di LIFMIOR".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con LIFMIOR non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con LIFMIOR, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di LIFMIOR, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con LIFMIOR devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di LIFMIOR deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di LIFMIOR in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente /o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella scheda di allerta del paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con LIFMIOR non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con LIFMIOR e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di LIFMIOR deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con LIFMIOR.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come LIFMIOR. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con LIFMIOR. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra LIFMIOR a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, LIFMIOR deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con LIFMIOR. LIFMIOR deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento concomitante con anakinra

La somministrazione contemporanea di LIFMIOR ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo LIFMIOR. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di LIFMIOR ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di LIFMIOR sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con LIFMIOR deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso LIFMIOR, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con LIFMIOR e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso LIFMIOR. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari apparentemente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso il rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso LIFMIOR. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con LIFMIOR sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con LIFMIOR. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono LIFMIOR. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano LIFMIOR era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano LIFMIOR. Il significato clinico di questo non è noto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con LIFMIOR può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con LIFMIOR. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con LIFMIOR che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo LIFMIOR, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con LIFMIOR deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con LIFMIOR in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive LIFMIOR a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti adulti con artrite reumatoide, la associazione di LIFMIOR e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di LIFMIOR, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di LIFMIOR e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di LIFMIOR in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con LIFMIOR. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di LIFMIOR nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con LIFMIOR.

Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con LIFMIOR o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, LIFMIOR non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con LIFMIOR era significativamente più elevato. Conseguentemente, LIFMIOR non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di LIFMIOR in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con LIFMIOR in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, LIFMIOR non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con LIFMIOR rispetto al gruppo di controllo. LIFMIOR non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con LIFMIOR in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con LIFMIOR abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sulla vaccinazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory bowel disease, IBD*) e uveite nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (*Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA*)

Sono stati segnalati casi di IBD e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento concomitante con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con LIFMIOR ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con LIFMIOR o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con LIFMIOR ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con LIFMIOR (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'associazione di LIFMIOR ed anakinra non ha mostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed LIFMIOR ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento concomitante con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto LIFMIOR, i pazienti nel gruppo trattato con l'associazione hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con LIFMIOR o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando LIFMIOR è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=714) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. LIFMIOR deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con LIFMIOR durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di LIFMIOR della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli.

Poiché le immunoglobuline e così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con LIFMIOR tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatriche affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti (vedere sotto Effetti indesiderati negli adulti). Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano LIFMIOR durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 51 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con LIFMIOR su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano LIFMIOR per 3 mesi in confronto ai 149 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da JIA trattati con LIFMIOR, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatriche affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Popolazione adulta

Effetti indesiderati negli adulti

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con LIFMIOR sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come LIFMIOR, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con LIFMIOR. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di LIFMIOR, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati,

rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di LIFMIOR. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei e melanomi* (vedere paragrafo 4.4)	Linfoma, Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Leucemia, Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	APancitopenia *	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi) [†]
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Sindrome da attivazione dei macrofagi*, pPeggiorament o dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso				Episodi di demielinizzazione e del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione e quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4),	E	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				eventi di demielinizzazione e a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Insufficienza cardiaca congestizia Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*	Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, rash psoriasiforme,	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo subacuto, Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome lupus-simile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Febbre				

*vedere “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”, in basso.

† Vedere sottoparagrafo “Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile” in alto.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con LIFMIOR per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con LIFMIOR in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con LIFMIOR. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con LIFMIOR.

In un gruppo di 2.714 pazienti con psoriasi a placche trattati con LIFMIOR in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con LIFMIOR in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (inclusi carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con LIFMIOR hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto LIFMIOR non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o

antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con LIFMIOR ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati, non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con LIFMIOR fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, osteomielite, otite peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite e infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con LIFMIOR da solo o con metotrexato da solo o con LIFMIOR in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che l'associazione di LIFMIOR con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con LIFMIOR e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con LIFMIOR. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di LIFMIOR sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con LIFMIOR in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con LIFMIOR può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con LIFMIOR incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (non prese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto LIFMIOR. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anni. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con LIFMIOR (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con LIFMIOR contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con

LIFMIOR comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con LIFMIOR che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con LIFMIOR sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus-simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento concomitante con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con LIFMIOR più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad LIFMIOR da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1.000/mm³). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

vedere sopra, Riassunto del profilo di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di

tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di LIFMIOR per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per LIFMIOR.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α) codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche, è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da tre studi sull'artrite idiopatica giovanile, uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche, quattro studi negli adulti con artrite reumatoide e quattro studi negli adulti con psoriasi a placche.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o

prednisone (< 0,2 mg/Kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/Kg (massimo 25 mg per dose) di LIFMIOR per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, venivano randomizzati per continuare LIFMIOR o per ricevere il placebo per quattro mesi e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento $\geq 30\%$ in almeno tre di sei e un peggioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, includendo la conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazione globale del medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento $\geq 30\%$ in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con LIFMIOR manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) riceventi il placebo ($p=0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato ≥ 116 giorni per i pazienti che ricevevano LIFMIOR e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al 90° giorno e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con LIFMIOR continuavano a migliorare dal 3° mese fino 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo, non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere LIFMIOR per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con LIFMIOR alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuna dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con LIFMIOR in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di LIFMIOR, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

La sicurezza a lungo termine di LIFMIOR in monoterapia ($n=103$), di LIFMIOR con metotrexato ($n=294$) e del metotrexato in monoterapia ($n=197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto LIFMIOR 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di

efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con LIFMIOR rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	LIFMIOR 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “clear” or “minimal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di LIFMIOR (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti re-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti re-randomizzati con LIFMIOR. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di LIFMIOR 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con LIFMIOR è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di LIFMIOR è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con LIFMIOR a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi; $p < 0,01$ LIFMIOR versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese e al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. LIFMIOR è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un “Health Assessment Questionnaire” (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ sono migliorati nei pazienti trattati con LIFMIOR, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

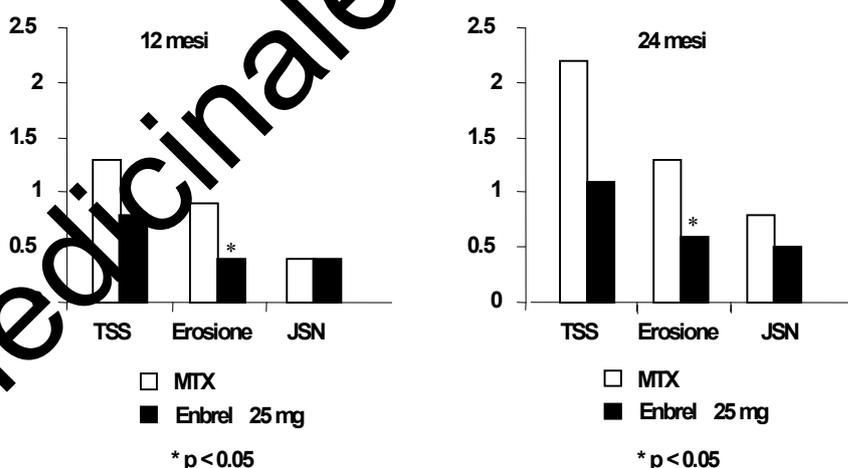
Dopo l'interruzione di LIFMIOR i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con LIFMIOR dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto LIFMIOR senza interruzione.

L'efficacia di LIFMIOR è stata confrontata con il metotrexato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di LIFMIOR sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con LIFMIOR 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con LIFMIOR 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN).

Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di LIFMIOR ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed LIFMIOR 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione Radiografica: confronto di LIFMIOR vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo LIFMIOR (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di LIFMIOR e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di LIFMIOR in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

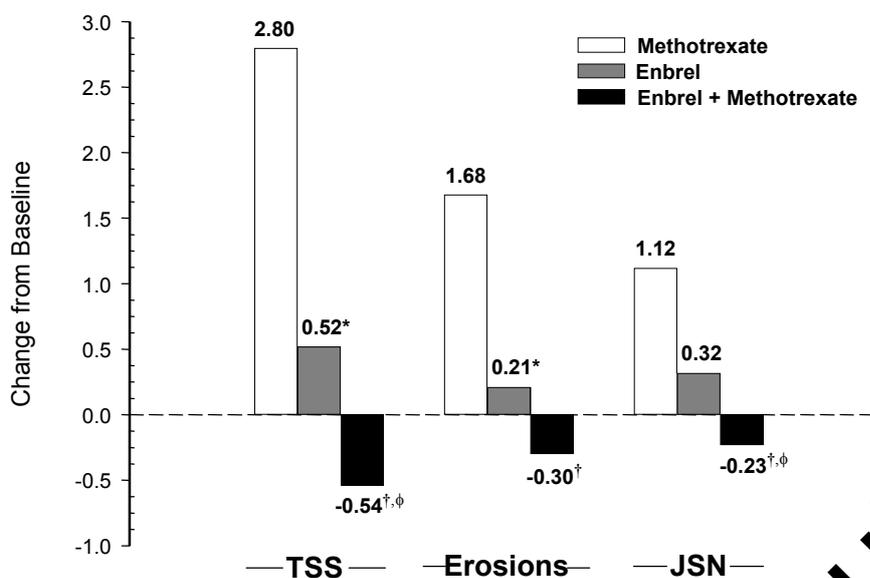
Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

End Point	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR +
			Metotrexato (n = 231)
ACR Risposte^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Punteggio basale ^b	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.
c: La remissione è definita come DAS <1.6
Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0,05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con LIFMIOR rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

Progressione Radiografica: Confronto tra LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = $p < 0,05$ per il confronto di LIFMIOR vs metotrexato, † = $p < 0,05$ per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e φ = $p < 0,05$ per il confronto di LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR.

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto ad LIFMIOR in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per LIFMIOR in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS $\leq 0,5$) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con LIFMIOR in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo LIFMIOR e con solo metotrexato (62%, 50% e 30%, rispettivamente; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo LIFMIOR e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di LIFMIOR (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di LIFMIOR una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con LIFMIOR sono risultati comparabili all'8° settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla 16^{ma} settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di LIFMIOR nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di LIFMIOR nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra LIFMIOR ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di LIFMIOR sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12^a settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (11) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di LIFMIOR (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. LIFMIOR è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di LIFMIOR sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con LIFMIOR in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di LIFMIOR o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di LIFMIOR in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di LIFMIOR o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di LIFMIOR in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0.0001$). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con LIFMIOR ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----					-----Studio 3-----			-----Studio 4-----		
	Placebo n = 166 sett. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 sett. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----LIFMIOR-----	
		25 mg Bisett. n = 162 sett. 12	50 mg Bisett. n = 162 sett. 24 ^a	50 mg Bisett. n = 164 sett. 12	50 mg Bisett. n = 164 sett. 24 ^a		25 mg Bisett. n = 196 sett. 12	50 mg Bisett. n = 196 sett. 12		50 mg Settim. n = 96 sett. 12	50 mg Settim. n = 90 sett. 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*	77
DSGA ^b , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere LIFMIOR 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto LIFMIOR, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (3 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi "rebound" (PASI ≥150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da "rebound" e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con LIFMIOR nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 1, la maggior parte dei pazienti (77%) che all' inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nei studio 4, il gruppo trattato con LIFMIOR ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p<0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale LIFMIOR era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che

può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti LIFMIOR

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7 in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di insufficienza renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con LIFMIOR sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di LIFMIOR, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/ml alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

Adulti

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di LIFMIOR, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e l'area sotto la curva è stata di $239 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2.4 mg/l vs 2.6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di LIFMIOR 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di LIFMIOR due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, i due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state $466 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$ e $474 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$, rispettivamente per LIFMIOR 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale de' etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di LIFMIOR in pazienti affetti da artrite reumatoide e spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con LIFMIOR, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. LIFMIOR è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*.

A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con LIFMIOR studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

LIFMIOR non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di un singola dose sottocutanea di 2.000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1.000 mg/Kg. LIFMIOR non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo (E421)

Saccarosio

Trometamolo

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Da un punto di vista microbiologico il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. La stabilità chimico-fisica durante l'impiego, dopo ricostituzione, è stata dimostrata per 6 ore a temperatura non superiore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

LIFMIOR può essere conservato a temperature fino ad un massimo di 25°C per un singolo periodo di tempo fino a quattro settimane; dopo questo periodo non deve esser posto di nuovo in frigorifero.

LIFMIOR deve essere congelato se non viene usato entro le quattro settimane in cui è stato tenuto fuori dal frigorifero.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro trasparente (4 ml, vetro di tipo I) con tappi in gomma, sigilli in alluminio e cappucci in plastica rimovibili.

LIFMIOR è fornito in siringhe preriempite che contengono acqua per preparazioni iniettabili. Le siringhe sono di vetro-composto di tipo I.

Le confezioni contengono 4 flaconcini di LIFMIOR, 4 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili, 4 aghi, 4 adattatori per flaconcino e 8 tamponi imbevuti di alcol.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

LIFMIOR viene ricostituito in 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili prima dell'uso e somministrato per via sottocutanea. La soluzione deve essere trasparente e priva di colore o di colore giallo pallido senza grumi, flocculati o particelle. Alcune bolle bianche possono rimanere nel flaconcino – ciò è normale. LIFMIOR non deve essere utilizzato se tutta la polvere nel flaconcino non si discioglie entro 10 minuti dalla ricostituzione. In tal caso ripetere l'operazione con un altro flaconcino.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di LIFMIOR ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di LIFMIOR".

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMER(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1165/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2017
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Germania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant, Hampshire
PO9 2NG
Regno Unito

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

La stampa del foglio illustrativo deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile che ha effettuato il rilascio del lotto.

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali .

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare della AIC deve concordare con le autorità competenti dello Stato Membro il materiale educativo definitivo, comprendente le informazioni sull'uso corretto e sicuro della penna pre-riempita fornite a tutti gli operatori sanitari nei quali si aspetta prescrivano il prodotto e una Carta di Allerta per il Paziente che deve essere consegnata ai pazienti che usano LIFMIOR.

Il materiale educativo per i medici deve contenere i seguenti elementi chiave:

- guida all'insegnamento per facilitare il training dei pazienti all'uso sicuro della penna pre-riempita
- un dispositivo dimostrativo senza ago
- materiale istruttivo da condividere con i pazienti

La Carta di Allerta per il Paziente deve contenere i seguenti elementi chiave per i pazienti trattati con LIFMIOR:

- il rischio di infezioni opportunistiche e tubercolosi (TBC)
- il rischio di insufficienza cardiaca congestizia

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE - EU/1/16/1165/002-004

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di LIFMIOR contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti di LIFMIOR sono:
Polvere: Mannitolo, Saccarosio e Trometamolo
Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

4 flaconcini di polvere

4 siringhe pre-riempite di solvente da 1 ml

4 aghi di acciaio inossidabile per iniezione

4 adattatori per flaconcino

8 tamponi imbevuti di alcol

8 flaconcini polvere

8 siringhe pre-riempite di solvente da 1 ml

8 aghi di acciaio inossidabile per iniezione

8 adattatori per flaconcino

16 tamponi imbevuti di alcol

24 flaconcini di polvere

24 siringhe pre-riempite di solvente da 1 ml

24 aghi di acciaio inossidabile per iniezione

24 adattatori per flaconcino

48 tamponi imbevuti di alcol

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Dopo aver preparato la soluzione di LIFMIOR, si raccomanda l'uso immediato (fino ad un massimo di 6 ore).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DAL FARMACINALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

LIFMIOR 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SULL'UNITA' PRIMARIA

ETICHETTA DEL FLACONCINO – EU/1/16/1165/002-004

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LIFMIOR 25 mg polvere per soluzione iniettabile
etanercept
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SULL'UNITA' PRIMARIA

ETICHETTA DELLA SIRINGA – EU/1/16/1165/002-004

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per LIFMIOR
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE - (Siringa preriempita da 25 mg) – EU/1/16/1165/005-007

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita di LIFMIOR contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti di LIFMIOR sono:
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite
4 tamponi imbevuti di alcol

8 siringhe preriempite
8 tamponi imbevuti di alcol

24 siringhe preriempite
24 tamponi imbevuti di alcol

5. MODO E VIA(S) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Consigli per l'iniezione:
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver preso il prodotto dal frigorifero).
Iniettare lentamente, con un angolo dai 45° ai 90° rispetto alla pelle.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

LIFMIOR 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SULL'UNITA' PRIMARIA

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA -(Siringa preriempita da 25 mg) –
EU/1/16/1165/005-007**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LIFMIOR 25 mg soluzione iniettabile
etanercept
Usso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME E UNITA'

25 mg/0,5ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE - (Siringa preriempita da 50 mg) – EU/1/16/1165/008-010****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita di LIFMIOR contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti di LIFMIOR sono:
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

2 siringhe preriempite
2 tamponi imbevuti di alcol

4 siringhe preriempite
4 tamponi imbevuti di alcol

12 siringhe preriempite
12 tamponi imbevuti di alcol

5. MODO E VA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

Consigli per l'iniezione:

Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver preso il prodotto dal frigorifero).

Iniettare lentamente, con un angolo dai 45° ai 90° rispetto alla pelle.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1165/008
EU/1/16/1165/009
EU/1/16/1165/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

LIFMIOR 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SULL'UNITA' PRIMARIA

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA – (Siringa preriempita da 50 mg) –
EU/1/16/1165/008-010**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile.
etanercept
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME E UNITA'

50 mg/1 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE - (Penna preriempita da 50mg) - EU/1/16/1165/011-013

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita di LIFMIOR contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti di LIFMIOR sono:
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita (MYCLIC)

2 penne preriempite MYCLIC
2 tamponi imbevuti di alcol

4 penne preriempite MYCLIC
4 tamponi imbevuti di alcol

12 penne preriempite MYCLIC
12 tamponi imbevuti di alcol

5. MODO E VIA(S) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Consigli per l'iniezione:
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver preso il prodotto dal frigorifero).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

LIFMIOR 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SULL'UNITA' PRIMARIA

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA – (Penna preriempita da 50 mg) –
EU/1/16/1165/011-013**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.
etanercept
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME E UNITA'

50 mg/1 ml

6. ALTRO

MYCLIC Penna preriempita

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE - (Per uso pediatrico) – EU/1/16/1165/001

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIFMIOR 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di LIFMIOR contiene 10 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti di LIFMIOR sono:
Polvere: Mannitolo, Saccarosio e Trometamolo
Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

4 flaconcini di polvere
4 siringhe pre-riempite di solvente da 1 ml
4 aghi di acciaio inossidabile per iniezione
4 adattatori per flaconcino
8 tamponi imbevuti di alcol

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo

Il flaconcino da 10 mg è per bambini cui sia stata prescritta una dose da 10 mg o minore. Seguire le istruzioni del medico.

Ogni flaconcino deve essere utilizzato solo come dose singola per un solo paziente e l'eventuale soluzione nel flaconcino non utilizzata deve essere gettata via.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Per i dettagli su condizioni di conservazione alternative, vedere il foglio illustrativo.

Dopo aver preparato la soluzione di LIFMIOR, si raccomanda l'uso immediato (entro un massimo di 6 ore).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1165/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

LIFMIOR 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SULL'UNITA' PRIMARIA

ETICHETTA DEL FLACONCINO - (Per uso pediatrico) – EU/1/16/1165/001

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LIFMIOR 10 mg polvere per soluzione iniettabile
etanercept
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SULL'UNITA' PRIMARIA

ETICHETTA DELLA SIRINGA - (Per uso pediatrico) – EU/1/16/1165/001

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per LIFMIOR
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

LIFMIOR 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente (entrambi i lati) questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda di Allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con LIFMIOR.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o al personale infermieristico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Cosa c'è in questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR
3. Come usare LIFMIOR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LIFMIOR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni su come preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR (vedere sul retro)

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve

LIFMIOR è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca infiammazione nel corpo. LIFMIOR agisce riducendo l'infiammazione associata ad alcune malattie.

Negli adulti (età superiore o uguale ai 18 anni), LIFMIOR può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale grave**, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ogni caso soltanto quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, LIFMIOR è utilizzato di solito in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, LIFMIOR può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, LIFMIOR può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), LIFMIOR può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

LIFMIOR è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR

Non usi LIFMIOR:

- Se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli eccipienti di LIFMIOR (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- Se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- Se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dei dubbi, parli con il medico

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico prima di prendere LIFMIOR.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con LIFMIOR.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei, o il bambino, avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di LIFMIOR.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con LIFMIOR, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda di Allerta per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento

con LIFMIOR. Il trattamento con LIFMIOR può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare LIFMIOR.

- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con LIFMIOR qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se LIFMIOR è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché LIFMIOR deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere LIFMIOR. Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono LIFMIOR possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con LIFMIOR o con altri medicinali che agiscono come LIFMIOR hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano LIFMIOR hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella quando utilizzate LIFMIOR. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** LIFMIOR non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** LIFMIOR non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno farmaci anti-diabete, mentre state assumendo LIFMIOR.

Bambini e adolescenti

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare LIFMIOR, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo LIFMIOR. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.
- **Malattia infiammatoria intestinale (IBD):** ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) trattati con LIFMIOR. Informi il medico se il bambino manifesta crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci.

Di norma LIFMIOR non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali ed LIFMIOR

Informi il medico o il farmacista se lei, o il bambino, state prendendo, avete preso di recente o potreste prendere altri medicinali (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare LIFMIOR insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

LIFMIOR deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico. Se lei ha ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto LIFMIOR in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto LIFMIOR o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino. È importante avvisare i pediatri del neonato e gli altri professionisti sanitari dell'uso di LIFMIOR durante la gravidanza prima che il neonato riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2, "Vaccinazioni").

Le donne che utilizzano LIFMIOR non devono allattare al seno poiché LIFMIOR viene escreto nel latte materno.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non si prevede che l'utilizzo di LIFMIOR possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come usare LIFMIOR

Usi sempre questo medicinale LIFMIOR esattamente come le ha detto il medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di LIFMIOR sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

Dose per pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare LIFMIOR.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere LIFMIOR e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, LIFMIOR non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di LIFMIOR per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata 2 volte a settimana, o 0,8 mg di LIFMIOR per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di LIFMIOR per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se LIFMIOR non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Modo e via di somministrazione

LIFMIOR è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

LIFMIOR può essere assunto con o senza cibo e bevande.

La polvere deve essere disciolta prima dell'uso. **Istruzioni dettagliate su come preparare ed iniettare LIFMIOR sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR"**. Non misceli la soluzione di LIFMIOR con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana LIFMIOR deve essere utilizzato.

LIFMIOR deve essere disciolto prima dell'uso. L'iniezione non deve essere miscelata nella stessa siringa o flaconcino con nessun altro medicinale.

Se usa più LIFMIOR di quanto deve:

Se ha usato più LIFMIOR di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere LIFMIOR:

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con LIFMIOR:

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale LIFMIOR può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più LIFMIOR. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad LIFMIOR; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete aver bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di **lupus o sindrome simile al lupus**, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di LIFMIOR comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni nel sito

dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore). Reazioni nel sito di iniezione (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento). Alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione precedentemente utilizzato.

- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici del dsangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione di nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome lupus-simile (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal sistema immunitario (epatite autoimmune), disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (o la infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LIFMIOR

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale LIFMIOR dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Prima di preparare la soluzione di LIFMIOR, il medicinale può essere conservato fuori dal frigo ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, LIFMIOR deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui LIFMIOR è posto fuori dal frigo e la data entro la quale LIFMIOR deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Dopo aver preparato la soluzione di LIFMIOR è raccomandato l'uso immediato. Tuttavia la soluzione può essere utilizzata entro 6 ore se conservata ad una temperatura massima di 25°C.

Non utilizzare questo medicinale LIFMIOR se nota che la soluzione non è limpida o se contiene delle particelle. La soluzione deve apparire limpida e da incolore a giallo chiaro o bianco chiaro, senza alcun grumo, flocculo o particella.

Eliminare attentamente ogni soluzione di LIFMIOR che non sia stata iniettata entro le 6 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LIFMIOR

Il principio attivo di LIFMIOR è etanercept. Ogni flaconcino di LIFMIOR 25 mg contiene 25 mg di etanercept.

Gli altri eccipienti sono:

Polvere: Mannitolo (E421), saccarosio e trometamolo

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di LIFMIOR e contenuto della confezione

LIFMIOR 25 mg viene fornito sotto forma di polvere bianca e solvente per soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene 4, 8 o 24 flaconcini monodose, 4, 8 o 24 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili, 4, 8 o 24 aghi, 4, 8 o 24 adattatori per flaconcino e 8, 16 o 48 tamponi con alcool. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione
in commercio:

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgio

Produttore:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Regno Unito

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

Per ulteriori informazioni su LIFMIOR, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

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 85 000

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

7. Istruzioni per preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR

Questo paragrafo è diviso nei seguenti sotto-paragrafi:

- a. **Introduzione**
- b. **Preparazione dell'iniezione**
- c. **Preparare la dose di LIFMIOR per l'iniezione**
- d. **Aggiunta del solvente**
- e. **Prelievo della soluzione di LIFMIOR dal flaconcino**
- f. **Posizionamento dell'ago sulla siringa**
- g. **Scegliere un sito per l'iniezione**
- h. **Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di LIFMIOR**
- i. **Smaltimento del materiale**

a. Introduzione

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare LIFMIOR. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Lei verrà istruito dal medico oppure dall'infermiere sulla tecnica di auto-iniezione o su come somministrare un'iniezione ad un bambino. Non tenti di somministrare una iniezione, finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione.

Questa iniezione non deve essere miscelata con alcun altro medicinale.

b. Preparazione dell'iniezione

- Lavare accuratamente le mani.
- Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana

- Il vassoio con la dose deve contenere i materiali sotto elencati (se ciò non fosse, non utilizzare il vassoio e consultare il farmacista). Usare solo i materiali elencati. **NON** utilizzare nessun'altra siringa.

1 Flaconcino di LIFMIOR

1 Siringa preriempita contenente solvente limpido, incolore (acqua per preparazioni iniettabili)

1 Ago

1 Adattatore per flaconcino

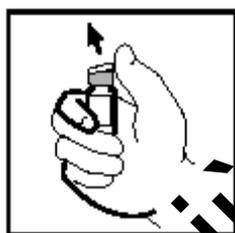
2 Tamponi con alcol

- Controllare le date di scadenza sia sull'etichetta del flaconcino sia su quella della siringa. Non devono essere utilizzati dopo il mese e l'anno indicati.

c. Preparare la dose di LIFMIOR per l'iniezione

- Rimuovere il contenuto del vassoio
- Rimuovere il tappo di plastica dal flaconcino di LIFMIOR (vedere Figura 1). **NON** rimuovere il tappo grigio o l'anello di alluminio intorno al collo del flaconcino.

Figura 1



- Utilizzare un nuovo tampone con alcol per pulire il tappo grigio sul flaconcino di LIFMIOR. Dopo la pulizia, non toccare con le mani il tappo grigio né permettere che esso tocchi qualsiasi altra superficie.
- Poggiare il flaconcino rivolto verso l'alto su di una superficie pulita e piatta.
- Rimuovere il sostegno posteriore di carta dalla confezione dell'adattatore per flaconcino.
- Sistemare l'adattatore per flaconcino sulla parte superiore del flaconcino di LIFMIOR mentre questo è ancora nella confezione di plastica in maniera che la punta dell'adattatore per flaconcino sia centrata sul cerchio sollevato sopra il tappo del flaconcino (vedere Figura 2).
- Con una mano, mantenere saldamente il flaconcino di LIFMIOR su di una superficie piatta. Con l'altra mano, spingere **VERSO IL BASSO CON FORZA** sulla confezione dell'adattatore finché non si avverte che la punta dell'adattatore penetra il tappo del flaconcino **E NON SI SENTA IL FONDO DELL'ADATTATORE CHE SI FISSA AL SUO POSTO** (vedere Figura 3). **NON** spingere verso il basso l'adattatore in maniera angolata (vedere Figura 4). È importante che la punta dell'adattatore del flaconcino penetri completamente il tappo del flaconcino.

Figura 2

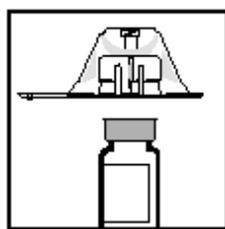
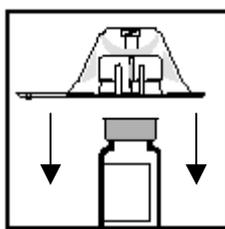
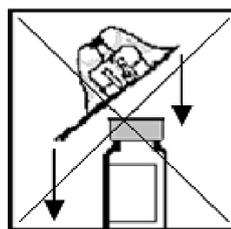


Figura 3



CORRETTO

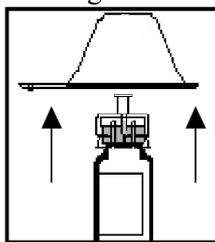
Figura 4



ERRATO

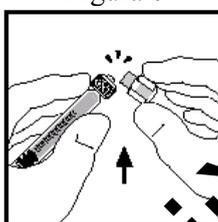
- Tenendo il flaconcino in una mano, rimuovere la confezione di plastica dall'adattatore (vedere Figura 5)

Figura 5



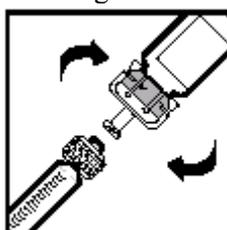
- Rimuovere il cappuccio protettivo dall'estremità della siringa rompendo il cappuccio bianco lungo la perforazione. Questo si effettua tenendo l'anello del cappuccio bianco mentre si impugna l'estremità del cappuccio bianco con l'altra mano e piegandolo verso il basso e poi verso l'alto finché non si rompe (vedere Figura 6). **NON rimuovere l'anello bianco che rimane sulla siringa.**

Figura 6



- Non usare la siringa se questa perforazione è già stata rotta. Ricominciare con un'altra dose-vassoio
- Tenendo il cilindro in vetro della siringa in una mano (non l'anello bianco), e l'adattatore del flaconcino (non il flaconcino) nell'altra, connettere la siringa all'adattatore per flaconcino inserendo il cappuccio nell'apertura e girandolo in senso orario fino a quando non sia completamente agganciato (vedere Figura 7).

Figura 7

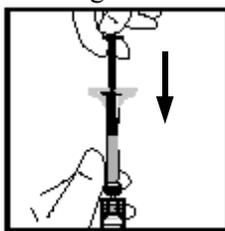


d. Aggiunta del solvente

Tenendo il flaconcino dritto su di una superficie piatta, spingere lo stantuffo MOLTO LENTAMENTE finché tutto il solvente è nel flaconcino. Ciò aiuterà a ridurre la formazione di schiuma (numerose bolle) (vedere Figura 8)

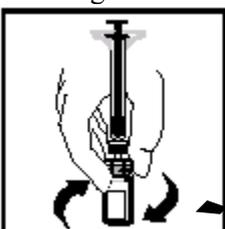
Una volta che il solvente è stato aggiunto ad LIFMIOR, lo stantuffo potrebbe muoversi da solo. Ciò è causato dalla pressione dell'aria e non ha alcuna rilevanza.

Figura 8



- Con la siringa ancora agganciata, muovere il flaconcino delicatamente per alcune volte con movimenti circolari, per dissolvere la polvere (vedere Figura 9). **NON** agitare il flaconcino. Attendere finché tutta la polvere non si sia dissolta (di solito meno di 10 minuti). La soluzione deve apparire limpida da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun frammento, fiocco o particella. Una certa quantità di schiuma bianca potrebbe rimanere nel flaconcino - ciò è normale. **NON** usare LIFMIOR se tutta la polvere nel flaconcino non si scioglie nell'arco di 10 minuti. Ricominciare con un'altra dose-vassoio.

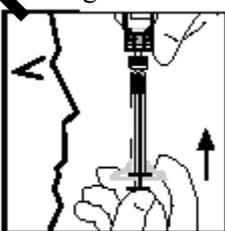
Figura 9



e. **Prelievo della soluzione di LIFMIOR dal flaconcino**

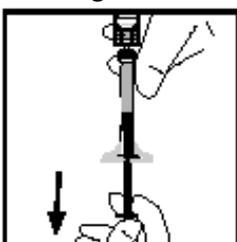
- Con la siringa ancora agganciata al flaconcino ed all'adattatore per flaconcino, tenere il flaconcino capovolto all'altezza degli occhi. Spingere lo stantuffo completamente nella siringa (vedere Figura 10).

Figura 10



- Poi, tirare lentamente indietro lo stantuffo per aspirare il liquido nella siringa (vedere Figura 11). Per i pazienti adulti, prelevare l'intero volume. Per i bambini, prelevare solo la porzione di liquido come prescritto dal medico del bambino. Dopo aver prelevato LIFMIOR dal flaconcino, potrebbe esserci aria nella siringa. Non preoccuparsi poiché l'aria potrà essere rimossa in un secondo tempo.

Figura 11



- Tenendo il flaconcino a testa in giù,svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino girandola in senso antiorario (vedere Figura 12).

Figura 12



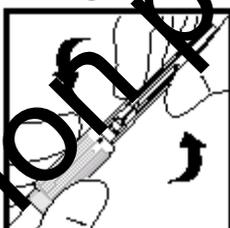
- Poggiare la siringa riempita su di una superficie pulita e piatta. Accertarsi che la punta non tocchi nulla. Fare attenzione a non spingere lo stantuffo verso il basso.

(Nota: Dopo aver completato questi passaggi, una piccola quantità di liquido può rimanere nel flaconcino. Ciò è normale).

f. Posizionamento dell'ago sulla siringa

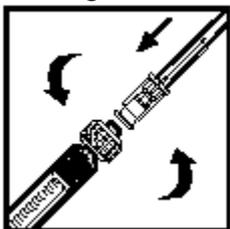
- L'ago, per mantenerne la sterilità, è posto in un contenitore di plastica.
- Per aprire il contenitore di plastica, tenere in una mano la parte terminale corta e larga. Mettere l'altra mano sulla parte più lunga del contenitore.
- Per rompere il sigillo, piegare verso il basso e poi verso l'alto la parte terminale più larga fino a rottura (vedere Figura 13).

Figura 13



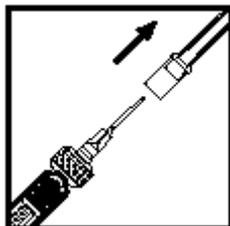
- Una volta che il sigillo è stato rotto, rimuovere la parte terminale corta e larga del contenitore di plastica.
- L'ago rimarrà nella parte lunga della confezione.
- Tenendo l'ago ed il contenitore in una mano, prendere la siringa ed inserire la punta della siringa nell'apertura dell'ago.
- Attaccare la siringa all'ago ruotandola in senso orario finché non sarà completamente agganciata (vedere Figura 14).

Figura 14



- Rimuovere il cappuccio dell'ago della siringa tirandolo con fermezza avendo cura di non toccare l'ago o permettere che l'ago tocchi qualsiasi superficie (vedere Figura 15). Fare attenzione a non curvare o torcere il cappuccio per evitare di danneggiare l'ago.

Figura 15



- Tenendo la siringa dritta, rimuovere l'aria spingendo lentamente sullo stantuffo affinché tutta l'aria venga rimossa (vedere Figura 16).

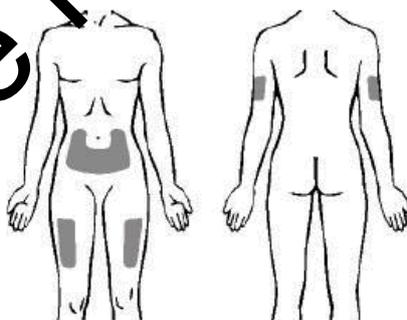
Figura 16



g. Scegliere un sito per l'iniezione

- I tre siti d'iniezione consigliati per LIFMIOR includono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome, tranne l'area a 5 cm di distanza intorno all'ombelico; e (3) la zona esterna della parte superiore delle braccia (vedere Figura 17). Se si sta autosomministrando un'iniezione, non deve usare la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 17



Deve essere utilizzato, per ogni nuova iniezione, un sito differente. Ogni nuova iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm da un precedente sito. **Non** iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, rossa od indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).

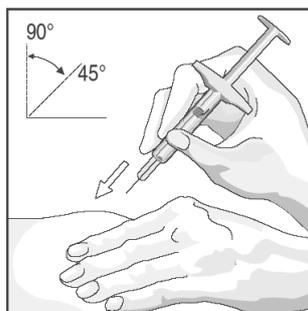
- Se lei o il bambino siete affetti da psoriasi, deve cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle (“lesioni cutanee da psoriasi”).

h. Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di LIFMIOR

- Strofinare il sito di iniezione in cui deve essere iniettato LIFMIOR, con il tampone con alcol utilizzando un movimento circolare. **NON** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.

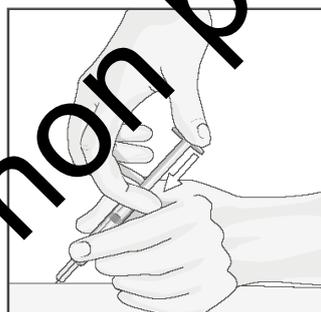
- Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita.
- Con un movimento rapido e breve, far penetrare completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 18). Con l'esperienza, lei troverà l'angolo che è più confortevole per lei o il bambino. Faccia attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente, o con grande forza.

Figura 18



- Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasci andare la pelle che sta tenendo. Con la mano libera, tenga la siringa vicino alla sua base per stabilizzarla. Quindi spinga lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione ad una velocità **lenta** e costante (vedere Figura 19).

Figura 19



- Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle prestando attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito.
- Premere un tampone di cotone sul sito di iniezione per 10 secondi. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento. **NON** strofinare il sito di iniezione. Un bendaggio è facoltativo.

i. Smaltimento del materiale

La siringa e gli aghi non devono **MAI** essere riutilizzati. Smaltire gli aghi e la siringa come suggerito dal medico, infermiere o farmacista.

Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con LIFMIOR.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

LIFMIOR 25 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite Etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente (entrambi i lati) questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda di Allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con LIFMIOR.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o al personale infermieristico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Cosa c'è in questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR
3. Come usare LIFMIOR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LIFMIOR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni su come preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR (vedere sul retro)

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve

LIFMIOR è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca infiammazione nel corpo. LIFMIOR agisce riducendo l'infiammazione associata ad alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), LIFMIOR può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale** grave compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ogni caso solamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, LIFMIOR è utilizzato di solito in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, LIFMIOR può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, LIFMIOR può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple

simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), LIFMIOR può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

LIFMIOR è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR

Non usi LIFMIOR

- se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli eccipienti di LIFMIOR (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere LIFMIOR.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con LIFMIOR.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei, o il bambino, avete una storia di infezioni ricorrenti o sofferite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di LIFMIOR.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con LIFMIOR, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda di Allerta per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza,

febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.

- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con LIFMIOR. Il trattamento con LIFMIOR può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare LIFMIOR.
- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con LIFMIOR qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversaria (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se LIFMIOR è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché LIFMIOR deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere LIFMIOR. Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono LIFMIOR possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con LIFMIOR o con altri medicinali che agiscono come LIFMIOR hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano LIFMIOR hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella quando utilizzate LIFMIOR. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Lattice:** Il cappuccio dell'ago è fatto di lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare LIFMIOR nel caso che il cappuccio dell'ago venga maneggiato da, o nel caso che LIFMIOR venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.
- **Abuso di alcol:** LIFMIOR non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** LIFMIOR non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno farmaci anti-diabete, mentre state assumendo LIFMIOR.

Bambini e adolescenti

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare LIFMIOR, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo LIFMIOR. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.
- **Malattia infiammatoria intestinale (IBD):** ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) trattati con LIFMIOR. Informi il medico se il bambino manifesta crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci.

Di norma LIFMIOR non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali ed LIFMIOR

Informi il medico o il farmacista se lei, o il bambino, state prendendo, avete preso di recente o potreste prendere altri medicinali (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare LIFMIOR insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

LIFMIOR deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico. Se lei ha ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto LIFMIOR in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto LIFMIOR o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino. È importante avvisare i pediatri del neonato e gli altri professionisti sanitari dell'uso di LIFMIOR durante la gravidanza prima che il neonato riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2, "Vaccinazioni").

Le donne che utilizzano LIFMIOR non devono allattare al seno poiché LIFMIOR viene escreto nel latte materno.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non si prevede che l'utilizzo di LIFMIOR possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come usare LIFMIOR

Usi sempre questo medicinale LIFMIOR esattamente come le ha detto il medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di LIFMIOR sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

La siringa preriempita è disponibile nei dosaggi 25 mg e 50 mg.

Dose per pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare LIFMIOR.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta

alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere LIFMIOR e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, LIFMIOR non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di LIFMIOR (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 4 mg di LIFMIOR per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg) somministrata 1 volta a settimana o 0,8 mg di LIFMIOR per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di LIFMIOR per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se LIFMIOR non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Modo e via di somministrazione

LIFMIOR è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

LIFMIOR può essere assunto con o senza cibo e bevande

Istruzioni dettagliate su come iniettare LIFMIOR sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR". Non misceli la soluzione di LIFMIOR con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordarsi potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana LIFMIOR deve essere utilizzato.

Se usa più LIFMIOR di quanto deve:

Se ha usato più LIFMIOR di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usando troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere LIFMIOR:

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con LIFMIOR:

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale LIFMIOR può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più LIFMIOR. Informa immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad LIFMIOR; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o vertigini di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalità nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di **lupus o sindrome simile al lupus**, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di LIFMIOR comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni nel sito dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore). Reazioni nel sito di iniezione (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento). Alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione precedentemente utilizzato.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (compreso polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici del sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome lupus-simile (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e lesioni fibriformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LIFMIOR

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale LIFMIOR dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sulla siringa preriempita dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, **attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di LIFMIOR nella siringa raggiunga la temperatura ambiente.** Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

LIFMIOR può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, LIFMIOR deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui LIFMIOR è posto fuori dal frigo e la data entro la quale LIFMIOR deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di LIFMIOR. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nel acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LIFMIOR

25 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite

Il principio attivo di LIFMIOR è etanercept. Ogni siringa preriempita di LIFMIOR contiene 0,5 ml di soluzione, contenente 25 mg di etanercept.

50 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite

Il principio attivo di LIFMIOR è etanercept. Ogni siringa preriempita di LIFMIOR contiene 1,0 ml di soluzione, contenente 50 mg di etanercept.

Gli altri eccipienti sono saccarosio, sodio cloruro, L-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato e sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di LIFMIOR e contenuto della confezione

25 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite

LIFMIOR viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Ogni scatola contiene 4, 8 o 24 siringhe preriempite e 4, 8 o 24 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

50 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite

LIFMIOR viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 12 siringhe preriempite e 2, 4 o 12 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Regno Unito

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

Per ulteriori informazioni su LIFMIOR, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

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: +420-283 094 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

FIZER 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Stomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

7. Istruzioni per preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR

Questo paragrafo è suddiviso nei seguenti sottoparagrafi:

Introduzione**Punto 1: Preparazione dell'iniezione****Punto 2: Scegliere un sito per l'iniezione****Punto 3: Iniettare la soluzione di LIFMIOR**

Punto 4: Smaltimento dei materiali

Introduzione

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare LIFMIOR. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Lei verrà istruito dal medico oppure dall'infermiere sulle tecniche adeguate di auto-iniezione o di iniezione ad un bambino. Non tenti di effettuare un'auto-iniezione o un'iniezione ad un bambino finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione.

La soluzione di LIFMIOR non deve essere miscelata prima dell'uso con nessun altro medicinale.

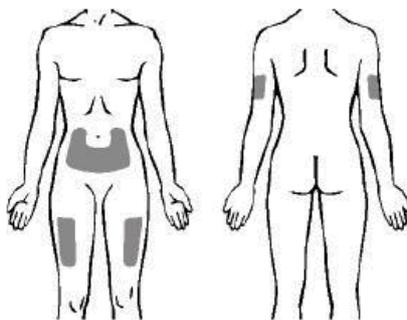
Punto 1: Preparazione dell'iniezione

1. Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana.
2. Prendere la scatola di LIFMIOR che contiene le siringhe preriempite dal frigorifero e disporla sulla superficie di lavoro piana. Partendo da uno degli angoli in alto, tirare la carta protettiva dall'alto e dai lati del vassoio. Rimuovere una siringa preriempita ed un tampone con alcol e disporli sulla superficie di lavoro. Non agitare la siringa preriempita di LIFMIOR. Ripiegare la carta protettiva sul vassoio e disporre la scatola che contiene le restanti siringhe preriempite nuovamente dentro il frigorifero. Vedere il paragrafo 5 per le istruzioni su come conservare LIFMIOR. Se ha qualunque domanda circa la conservazione, si metta in contatto con il suo medico, infermiere o farmacista per ulteriori istruzioni.
3. **Lei deve attendere 15-30 minuti per permettere che la soluzione di LIFMIOR nella siringa raggiunga la temperatura ambiente. NON** rimuovere la copertura dell'ago mentre aspetta che la soluzione raggiunge la temperatura ambiente. Attendere fino a quando la soluzione raggiunge la temperatura ambiente può renderle l'iniezione più confortevole. Non scaldare LIFMIOR in qualsiasi altro modo (per esempio, non scaldarlo in un microonde o in acqua calda).
4. Preparare gli altri materiali di cui avrà bisogno per la sua iniezione. Questi includono il tampone con alcol dall'astuccio di LIFMIOR e un batuffolo di cotone o una garza.
5. Lavare le mani con sapone ed acqua calda.
6. Ispezionare la soluzione all'interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle protettive bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di LIFMIOR. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Punto 2: Scegliere un sito per l'iniezione

1. I tre siti d'iniezione consigliati per LIFMIOR quando si utilizza una siringa preriempita includono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome, tranne l'area a 5 cm di distanza intorno all'ombelico; e (3) la zona esterna della parte superiore delle braccia (vedere Figura 1). Se si sta autosomministrando un'iniezione, non deve usare la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 1



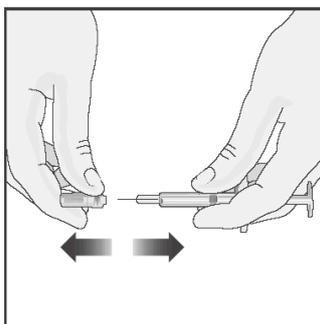
2. Per ogni nuova iniezione dovrebbe essere utilizzato un sito differente. Ogni nuova iniezione dovrebbe essere effettuata ad almeno 3 cm da un precedente sito. Non iniettare nelle zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cateteri o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
3. Se lei o il bambino siete affetti da psoriasi, dovrebbe cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle ("lesioni cutanee da psoriasi").

Punto 3: Iniettare la soluzione di LIFMIOR

1. Strofinare il sito di iniezione in cui deve essere iniettato LIFMIOR, con il tampone con alcol utilizzando un movimento circolare. **NON** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.
2. Prendere la siringa preriempita dalla superficie di lavoro piana. Rimuovere la copertura dell'ago staccandolo con fermezza dalla siringa (vedere Figura 2). **Faccia attenzione a non piegare o girare la copertura durante la rimozione al fine di evitare danni all'ago.**

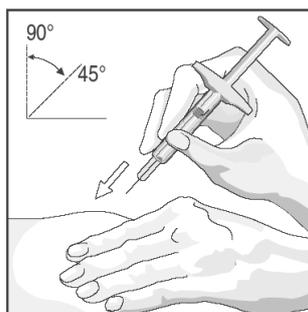
Quando rimuove la copertura dell'ago, potrebbe rimanere una goccia di liquido all'estremità dell'ago; ciò è normale. Non toccare l'ago o non lasciare che tocchi alcuna superficie. Non toccare o non urtare lo stantuffo. Ciò potrebbe causare la fuoriuscita del liquido.

Figura 2



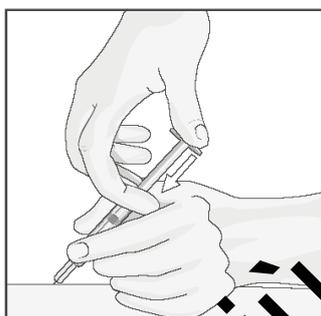
3. Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita.
4. Con un movimento rapido, breve, spingere completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 3). Con l'esperienza, lei troverà l'angolo che è più confortevole per lei o il bambino. Faccia attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente, o con grande forza.

Figura 3



5. Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasci andare la pelle che sta tenendo. Con la mano libera, tenga la siringa vicino alla sua base per stabilizzarla. Quindi spinga lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione ad una velocità **lenta** e costante (vedere Figura 4).

Figura 4



6. Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle, facendo attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento nel sito di iniezione. Può premere un batuffolo di cotone o della garza sul sito di iniezione per 10 secondi. Non strofinare il sito di iniezione. Se necessario, si può ricoprire il sito di iniezione con una fasciatura.

Punto 4: Smaltimento del materiale

- La siringa preriempita è solo per uso in mono-somministrazione. La siringa e l'ago non devono essere **MAI** riutilizzati. Non richiudere **MAI** un ago con il tappo. Smaltire gli aghi e la siringa come suggerito dal medico, infermiere o farmacista.

Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con LIFMIO®.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

LIFMIOR 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente (entrambi i lati) questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda di Allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con LIFMIOR.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o al personale infermieristico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Cosa c'è in questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR
3. Come usare LIFMIOR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LIFMIOR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Utilizzo della penna preriempita MYCLIC per iniettare LIFMIOR (vedere sul retro)

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve

LIFMIOR è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca infiammazione nel corpo. LIFMIOR agisce riducendo l'infiammazione associata ad alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), LIFMIOR può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale** grave compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ogni caso solamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, LIFMIOR è utilizzato di solito in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, LIFMIOR può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, LIFMIOR può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple

simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), LIFMIOR può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

LIFMIOR è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR

Non usi LIFMIOR:

- se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli eccipienti di LIFMIOR (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico prima di prendere LIFMIOR.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con LIFMIOR.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di LIFMIOR.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con LIFMIOR, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda di Allerta per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza,

febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.

- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con LIFMIOR. Il trattamento con LIFMIOR può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare LIFMIOR.
- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con LIFMIOR qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversaria (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se LIFMIOR è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché LIFMIOR deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere LIFMIOR. Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono LIFMIOR possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con LIFMIOR o con altri medicinali che agiscono come LIFMIOR hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano LIFMIOR hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella durante l'utilizzo di LIFMIOR. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Lattice:** Il cappuccio dell'ago della penna MYCLIC è fatto di lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare LIFMIOR nel caso che il cappuccio dell'ago venga maneggiato da, o nel caso che LIFMIOR venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.
- **Abuso di alcol:** LIFMIOR non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** LIFMIOR non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno farmaci anti-diabete, mentre state assumendo LIFMIOR.

Bambini e adolescenti

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare LIFMIOR, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo LIFMIOR. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.
- **Malattia infiammatoria intestinale (IBD):** ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) trattati con LIFMIOR. Informi il medico se il bambino manifesta crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci.

Di norma LIFMIOR non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali ed LIFMIOR

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state prendendo, avete preso di recente o potreste prendere altri medicinali (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare LIFMIOR insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

LIFMIOR deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto LIFMIOR in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto LIFMIOR o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino. È importante avvisare i pediatri del neonato e gli altri professionisti sanitari dell'uso di LIFMIOR durante la gravidanza prima che il neonato riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2, "Vaccinazioni").

Le donne che utilizzano LIFMIOR non devono allattare al seno, poiché LIFMIOR viene escreto nel latte materno.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non si prevede che l'utilizzo di LIFMIOR possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come usare LIFMIOR

Usi sempre questo medicinale LIFMIOR esattamente come le ha detto il medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di LIFMIOR sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

Le hanno prescritto un dosaggio di LIFMIOR da 50 mg. Un dosaggio di LIFMIOR da 25 mg è disponibile per le dosi da 25 mg.

Dose per pazienti adulti

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare LIFMIOR.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere LIFMIOR e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, LIFMIOR non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescrive un dosaggio appropriato di LIFMIOR (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di LIFMIOR per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata due volte a settimana, o 0,8 mg di LIFMIOR per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di LIFMIOR per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se LIFMIOR non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Modo e via di somministrazione

LIFMIOR è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

LIFMIOR può essere assunto con o senza cibo e bevande.

Istruzioni dettagliate su come iniettare LIFMIOR sono fornite nel paragrafo 7, "Utilizzo della penna preriempiuta MYCLIC per iniettare LIFMIOR". Non miscoli la soluzione di LIFMIOR con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana LIFMIOR deve essere utilizzato.

Se usa più LIFMIOR di quanto deve

Se ha usato più LIFMIOR di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere LIFMIOR

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino

al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con LIFMIOR

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale LIFMIOR può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più LIFMIOR. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad LIFMIOR; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di **lupus o sindrome simile al lupus**, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di LIFMIOR comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni nel sito dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore). Reazioni nel sito di iniezione (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento). Alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione precedentemente utilizzato.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici del dsangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune).

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome lupus-simile (i sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea con linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune).

• **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.

- **Non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LIFMIOR

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale LIFMIOR dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sulla penna preriempita MYCLIC dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

Dopo aver preso una penna preriempita dal frigorifero **attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di LIFMIOR nella penna raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

LIFMIOR può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, LIFMIOR deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui LIFMIOR è posto fuori dal frigo e la data entro la quale LIFMIOR deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della penna guardando attraverso la finestra trasparente per ispezione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di LIFMIOR. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LIFMIOR

Il principio attivo di LIFMIOR è etanercept. Ogni penna preriempita MYCLIC contiene 50 mg di etanercept.

Gli altri eccipienti sono saccarosio, sodio cloruro, L-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato e sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di LIFMIOR e contenuto della confezione

LIFMIOR viene fornito sotto forma di soluzione iniettabile in una penna preriempita (MYCLIC) (soluzione iniettabile). La penna MYCLIC contiene una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Ogni confezione contiene 2, 4 o 12 penne preriempite e 2, 4 o 12 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Regno Unito

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

Per ulteriori informazioni su LIFMIOR, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

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 847000

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 С.П.О.О.,
Клон България
Тел: +359 2 970 4833

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 66 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

7. Utilizzo della penna preimpilata MYCLIC per iniettare LIFMIOR

Questo paragrafo è diviso nei seguenti sotto paragrafi:

Introduzione

Punto 1: Preparare l'iniezione di LIFMIOR

Punto 2: Scegliere un sito per l'iniezione

Punto 3: Iniettare la soluzione di LIFMIOR

Punto 4: Smaltire la penna MYCLIC utilizzata

Introduzione

Le seguenti istruzioni spiegano come utilizzare la penna MYCLIC per iniettare LIFMIOR. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Il medico o infermiere le dirà come iniettare LIFMIOR. Non tenti di effettuare un'iniezione finché non è certo di aver compreso come utilizzare, in maniera appropriata, la penna MYCLIC. Se ha delle domande su come effettuare l'iniezione, chiedi aiuto al medico o all'infermiere.

Figura 1

La penna preriempita_MYCLIC



Punto 1: Preparare l'iniezione di LIFMIOR

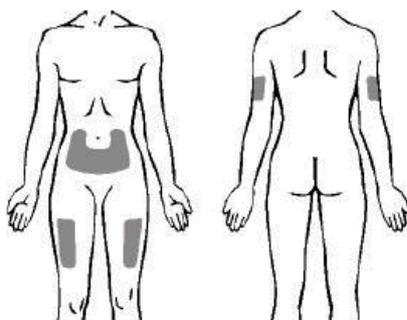
1. Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana.
2. Prendere i materiali che le saranno necessari per l'iniezione e disporli sulla superficie scelta:
 - a. **Una penna preriempita MYCLIC ed un tampone con alcool** (prenderli dalla confezione di penne conservate in frigorifero). Non agitare la penna.
 - b. **Un batuffolo di cotone o della garza**
3. **Controllare la data di scadenza (mese/anno) sulla penna.** Se la data è trascorsa, non usare la penna e rivolgersi al farmacista per assistenza.
4. Ispezionare la soluzione all'interno della penna guardando attraverso la finestra trasparente per ispezione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di LIFMIOR. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.
5. Lasciare il cappuccio bianco sull'ago in sede ed attendere approssimativamente 15-30 minuti per permettere che la soluzione di LIFMIOR nella penna raggiunga la temperatura ambiente. Attendere fino a quando la soluzione raggiunge la temperatura ambiente può renderle l'iniezione più confortevole. Non scaldarla in alcun altro modo. **Lasciare sempre la penna fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Nell'attesa che la soluzione nella penna raggiunga la temperatura ambiente, leggere il Punto 2 (di seguito) e scegliere un sito di iniezione.

Punto 2: Scegliere un sito per l'iniezione

1. Il sito d'iniezione raccomandato è la parte centrale anteriore delle cosce; se preferisce può alternativamente utilizzare l'area dello stomaco, ma deve assicurarsi di scegliere un sito che disti almeno 5 centimetri dall'ombelico. Se l'iniezione le viene effettuata da qualcun altro può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 2



2. Ogni iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm di distanza dal sito dove è stata effettuata la precedente. Non iniettare nelle zone dove la pelle è sensibile, arrossata o indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
3. Se è affetto da psoriasi, deve cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle.

Punto 3: Iniettare la soluzione di LIFMIOR

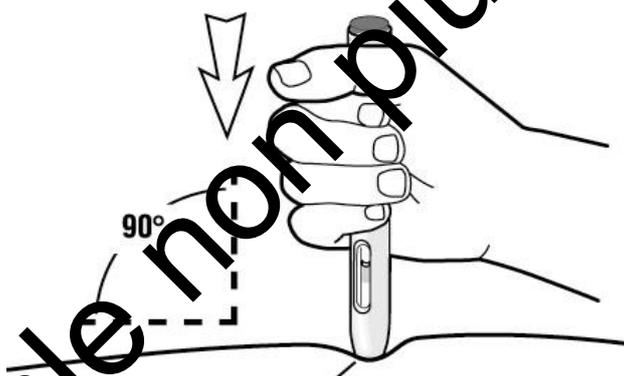
1. Dopo aver atteso approssimativamente 15-30 minuti per permettere alla soluzione nella penna di raggiungere la temperatura ambiente, lavare le mani con acqua e sapone.
2. Pulire il sito di iniezione con il tampone con alcol utilizzando un movimento circolare e lasciare che questo si asciughi. Non toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.
3. Prendere la penna e rimuovere il cappuccio bianco dell'ago staccandolo con fermezza dalla siringa (vedere Figura 3). Per evitare danneggiamenti all'ago all'interno della penna, non curvare il cappuccio bianco dell'ago durante la rimozione e non ri-attaccarlo una volta che questo è stato tolto. Dopo la rimozione del cappuccio dell'ago, si vedrà sporgere leggermente, dalla parte finale della penna, una proiezione di sicurezza dell'ago di colore viola. L'ago rimarrà protetto all'interno della penna finché la penna non sarà attivata. Non usare la penna qualora cadesse senza il cappuccio dell'ago.

Figura 3



4. Pizzicare leggermente la pelle attorno al sito di iniezione con il pollice e l'indice della mano libera le consentirà di effettuare l'iniezione più facilmente e in modo più confortevole.
5. Tenere la penna ad angolo retto (90°) rispetto al sito di iniezione. **Premere con fermezza la parte terminale aperta della penna sulla pelle** in modo tale che la protezione di sicurezza dell'ago sia spinta completamente all'interno della penna. Si vedrà sulla pelle una leggera depressione (vedere Figura 4). La penna può essere attivata solo quando la protezione dell'ago è spinta completamente all'interno della penna.

Figura 4

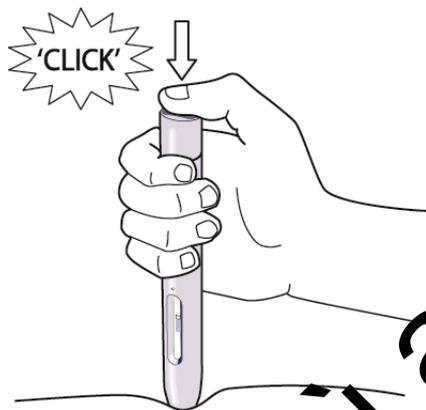


La protezione di sicurezza dell'ago scompare all'interno della penna

6. Mentre si sta premendo con **fermezza** la penna sulla pelle, assicurarsi che il sistema di sicurezza dell'ago sia completamente inserito all'interno della penna, **premere** con il pollice **il centro del bottone verde** sulla parte superiore della penna per iniziare l'iniezione (vedere Figura 5). Nel premere il centro del bottone, si sentirà un clic. **Continuare a tenere saldamente la penna contro la pelle fino a quando non si sentirà un secondo clic** o per 10 secondi dopo aver udito il primo clic (quale delle due cose avviene prima).

Nota – Se non si riesce a iniziare l'iniezione come descritto, premere la penna con maggiore fermezza sulla pelle, quindi premere di nuovo il bottone verde.

Figura 5

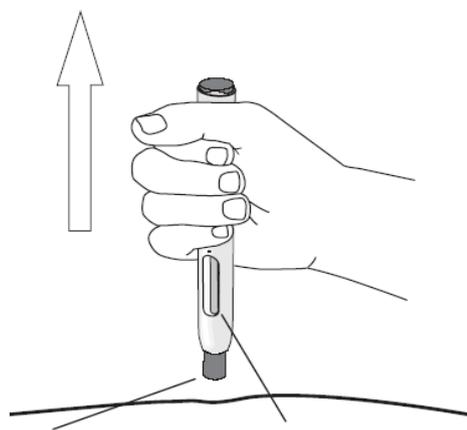


7. Quando si sentirà il secondo "clic" (o, se non si sente il secondo "clic", quando sono passati 10 secondi), l'iniezione sarà completata (vedere Figura 6). È possibile ora sollevare la penna dalla pelle (vedere Figura 7). Quando si solleverà la penna, la protezione di sicurezza di colore viola dell'ago automaticamente si estenderà per coprire l'ago.

Figura 6



Figura 7

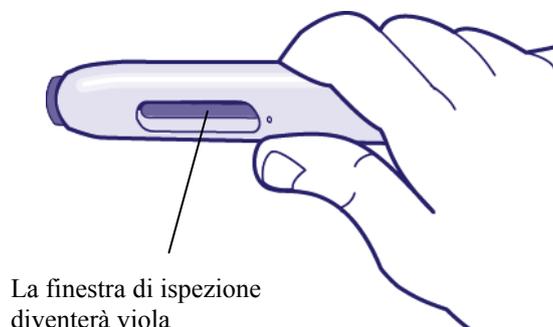


La protezione di sicurezza di colore viola dell'ago si estende per coprire l'ago

La finestra di ispezione diventerà viola

8. La finestra di ispezione della penna dovrà ora essere completamente viola, a conferma che la dose è stata iniettata correttamente (vedere Figura 8). Se la finestra non è completamente viola, contattare l'infermiere o il farmacista per assistenza, in quanto la penna potrebbe non aver iniettato la soluzione di LIFMIOR completamente. Non tentare di utilizzare ancora la penna e non tentare di utilizzare un'altra penna senza averlo concordato con il suo infermiere o farmacista.

Figura 8



9. Se nota una macchia di sangue nel sito di iniezione, premere il batuffolo di cotone o la garza sul sito d'iniezione per 10 secondi. Non sfregare il sito di iniezione.

Punto 4: Smaltire la penna MYCLIC utilizzata

- La penna deve essere utilizzata una sola volta – essa non deve mai essere riutilizzata. Smaltire la penna utilizzata come le ha indicato il medico, infermiere o farmacista. Non tentare di richiudere la penna.

Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con LIFMIOR.

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

LIFMIOR 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico Etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente (entrambi i lati) questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda di Allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con LIFMIOR.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o al personale infermieristico.
- Questo medicinale è stato prescritto per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Cosa c'è in questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR
3. Come usare LIFMIOR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LIFMIOR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni su come preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR (vedere sul retro)

1. Che cos'è LIFMIOR e a cosa serve

LIFMIOR è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca infiammazione nel corpo. LIFMIOR agisce riducendo l'infiammazione associata ad alcune malattie.

LIFMIOR è prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare LIFMIOR

Non usi LIFMIOR

- se il bambino è allergico ad etanercept o ad uno qualsiasi degli eccipienti di LIFMIOR (elencati al paragrafo 6). Se il bambino presentasse reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- se il bambino presenta o è a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se il bambino ha un'infezione di qualunque tipo. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere LIFMIOR.

- **Reazioni allergiche:** Se il bambino manifesta reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro LIFMIOR e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se il bambino sviluppa una nuova infezione o sta per essere sottoposto ad un qualsiasi intervento chirurgico importante, il medico potrebbe voler controllare il trattamento del bambino con LIFMIOR.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se il bambino ha una storia di infezioni ricorrenti o soffre di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se il bambino sviluppa i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare il bambino per la presenza di infezioni dopo che il bambino ha sospeso l'assunzione di LIFMIOR.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con LIFMIOR, il medico controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con LIFMIOR. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda di Allerta per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se il bambino ha mai contratto tubercolosi o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se il bambino è affetto da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che il bambino inizi il trattamento con LIFMIOR. Il trattamento con LIFMIOR può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare LIFMIOR.
- **Epatite C:** Informi il medico se il bambino è affetto da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con LIFMIOR qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se il bambino ha qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con LIFMIOR.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se il bambino ha la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se LIFMIOR è un trattamento appropriato.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere LIFMIOR. Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo, possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.

Bambini ed adulti che prendono LIFMIOR possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.

Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con LIFMIOR o con altri medicinali che agiscono come LIFMIOR hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale.

Alcuni pazienti che ricevevano LIFMIOR hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se il bambino sviluppa qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.

- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se il bambino ha una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché LIFMIOR deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Varicella:** Informi il medico se il bambino è esposto alla varicella durante l'utilizzo di LIFMIOR. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento profilattico per la varicella.
- **Abuso di Alcol:** LIFMIOR non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se il bambino ha una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** LIFMIOR non è raccomandato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se il bambino ha una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** LIFMIOR non è raccomandato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se il bambino ha una storia di abuso di alcol.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se il bambino soffre di diabete o se sta assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per il bambino è necessario ricevere meno farmaci anti-diabete, mentre sta assumendo LIFMIOR.

Bambini e adolescenti

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare LIFMIOR, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo LIFMIOR. Consultare il medico prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.
- **Malattia infiammatoria intestinale (IBD):** ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) trattati con LIFMIOR. Informi il medico se il bambino manifesta crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci.

Di norma LIFMIOR non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali ed LIFMIOR

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta prendendo, ha preso di recente o potrebbe prendere altri medicinali (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli non prescritti dal medico curante del bambino. Il bambino non deve utilizzare LIFMIOR insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

LIFMIOR deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto LIFMIOR in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto LIFMIOR o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto LIFMIOR durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino. È importante avvisare i pediatri del neonato e gli altri professionisti sanitari dell'uso di LIFMIOR.

durante la gravidanza prima che il neonato riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2, “Vaccinazioni”).

Le donne che utilizzano LIFMIOR non devono allattare al seno, poiché LIFMIOR viene escreto nel latte materno.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Non si prevede che l’utilizzo di LIFMIOR possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come usare LIFMIOR

Uso nei bambini e adolescenti

Usi sempre questo medicinale LIFMIOR esattamente come le ha detto il medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di LIFMIOR sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l’adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Il flaconcino da 10 mg è per bambini cui sia stata prescritta una dose da 10 mg o minore. Ogni flaconcino deve essere utilizzato solo come dose singola per un solo paziente e l’eventuale soluzione nel flaconcino non utilizzata deve essere gettata via.

Per la poliartrite o l’oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d’età o l’artrite correlata ad entesite o l’artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di LIFMIOR per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg) somministrata 2 volte a settimana o 0,8 mg di LIFMIOR per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d’età, la dose usuale è di 0,8 mg di LIFMIOR per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se LIFMIOR non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Modo e via di somministrazione

LIFMIOR è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

LIFMIOR può essere assunto con o senza cibo e bevande.

La polvere deve essere disciolta prima dell’uso. **Istruzioni dettagliate su come preparare ed iniettare LIFMIOR sono fornite nel paragrafo 7, “Istruzioni per preparare e somministrare un’iniezione di LIFMIOR”.** Non misceli la soluzione di LIFMIOR con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un’agenda in quale/i giorno/i della settimana LIFMIOR deve essere utilizzato.

Se utilizza più LIFMIOR di quanto deve

Se ha usato più LIFMIOR di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere LIFMIOR

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con LIFMIOR

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale LIFMIOR può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta nel bambino, non inietti più LIFMIOR. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Se il bambino presenta uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare che lui/lei ha una reazione allergica ad LIFMIOR; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, il bambino può avere bisogno di cure mediche urgenti.

Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o nelle articolazioni del bambino.

- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di insufficienza cardiaca o **peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra del bambino.

- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o porti il bambino al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di LIFMIOR comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni nel sito dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore). Reazioni nel sito di iniezione (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento). Alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione precedentemente utilizzato.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici del sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome lupus-simile (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute); reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune).

- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LIFMIOR

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Prima di preparare la soluzione di LIFMIOR, LIFMIOR può essere conservato fuori dal frigorifero a temperature fino a un massimo di 25°C, per un singolo periodo di tempo di quattro settimane; dopo questo periodo, non deve essere posto di nuovo in frigorifero. LIFMIOR deve essere gettato se non viene usato entro le quattro settimane in cui è stato tenuto fuori dal frigorifero. Si raccomanda di prendere nota della data in cui LIFMIOR è stato tirato fuori dal frigorifero e della data dopo la quale LIFMIOR deve essere gettato (non oltre le quattro settimane dopo averlo tirato fuori dal frigorifero). Questa nuova data di scadenza non deve andare oltre quella riportata sull'astuccio. Si raccomanda di utilizzare la soluzione di LIFMIOR subito dopo la preparazione. Comunque la soluzione può essere usata entro un periodo massimo di 6 ore quando conservata ad una temperatura fino a 25°C.

Non utilizzare questo medicinale se si nota che la soluzione non è limpida o se contiene delle particelle. La soluzione deve apparire limpida da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun grumo, fioccolo o particella.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come gettare i medicinali che lei non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LIFMIOR

Il principio attivo di LIFMIOR è etanercept. Ogni flaconcino di LIFMIOR 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico contiene 10 mg di etanercept. Quando ricostituita, la soluzione contiene 10 mg/ml di etanercept.

Gli altri eccipienti sono:
Polvere: Mannitolo (E421), saccarosio e trometamolo
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di LIFMIOR e contenuto della confezione

LIFMIOR 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico è fornito come polvere bianca con solvente per soluzione iniettabile (polvere per iniezione). Ogni confezione contiene 4 flaconcini, 4 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili, 4 aghi, 4 adattatori per flaconcino e 8 tamponi imbevuti di alcol.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Regno Unito

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgium

Per ulteriori informazioni su LIFMIOR, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

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: +420-283-004-11

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 Ελλάς 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 Latvija
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Yel: +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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

7. Istruzioni per preparare e somministrare un'iniezione di LIFMIOR

Questo paragrafo è diviso nei seguenti sotto-paragrafi:

- a. Introduzione**
- b. Preparazione dell'iniezione**
- c. Preparare la dose di LIFMIOR per l'iniezione**
- d. Aggiunta del solvente**
- e. Prelievo della soluzione di LIFMIOR dal flaconcino**
- f. Posizionamento dell'ago sulla siringa**
- g. Scegliere un sito per l'iniezione**
- h. Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di LIFMIOR**

i. Smaltimento del materiale

a. Introduzione

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare LIFMIOR. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Lei verrà istruito dal medico del suo bambino o dall'infermiere sulla tecnica di iniezione e sulla quantità da somministrare al bambino. Non tenti di somministrare un'iniezione, finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione.

Questa iniezione non deve essere miscelata nella stessa siringa o flaconcino con nessun altro medicinale. Vedere paragrafo 5 per le istruzioni su come conservare LIFMIOR.

b. Preparazione dell'iniezione

- Lavare accuratamente le mani.
- Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana.
- Il vassoio con la dose deve contenere i materiali sotto elencati (se ciò non fosse, non utilizzare il vassoio e consultare il farmacista). Usare solo i materiali elencati. **NON** utilizzare nessun'altra siringa.

1 Flaconcino di LIFMIOR

1 Siringa preriempita contenente solvente limpido, incolore (acqua per preparazioni iniettabili)

1 Ago

1 Adattatore per flaconcino

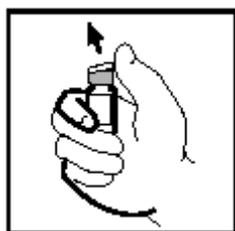
2 Tamponi con alcol

- Controllare le date di scadenza sia sull'etichetta del flaconcino sia su quella della siringa. Non devono essere utilizzati dopo il mese e l'anno indicati.

c. Preparare la dose di LIFMIOR per l'iniezione

- Rimuovere il contenuto del vassoio.
- Rimuovere il tappo di plastica dal flaconcino di LIFMIOR (vedere Figura 1). **NON** rimuovere il tappo grigio o l'anello di alluminio intorno al collo del flaconcino.

Figura 1



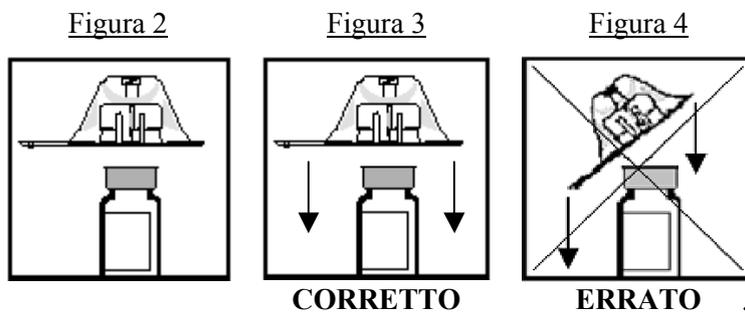
- Utilizzare un nuovo tampone con alcol per pulire il tappo grigio sul flaconcino di LIFMIOR. Dopo la pulizia, non toccare con le mani il tappo grigio né permettere che esso tocchi qualsiasi altra superficie.

Poggiare il flaconcino rivolto verso l'alto su di una superficie pulita e piatta.

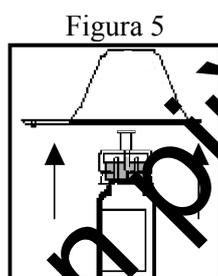
Rimuovere il sostegno posteriore di carta dalla confezione dell'adattatore per flaconcino.

- Sistemare l'adattatore per flaconcino sulla parte superiore del flaconcino di LIFMIOR mentre questo è ancora nella confezione di plastica in maniera che la punta dell'adattatore per flaconcino sia centrata con il cerchio sollevato sopra il tappo del flaconcino (vedere Figura 2).

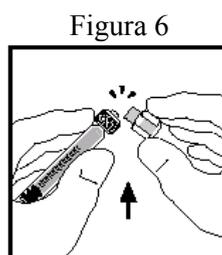
- Con una mano, mantenere saldamente il flaconcino di LIFMIOR su di una superficie piatta. Con l'altra mano, spingere **VERSO IL BASSO CON FORZA** sulla confezione dell'adattatore finché non si avverte che la punta dell'adattatore penetra il tappo del flaconcino **E NON SI SENTA IL BORDO DELL'ADATTATORE CHE SI FISSA AL SUO POSTO** (vedere Figura 3). **NON** spingere verso il basso l'adattatore in maniera angolata (vedere Figura 4). È importante che la punta dell'adattatore del flaconcino penetri completamente il tappo del flaconcino.



- Tenendo il flaconcino in una mano, rimuovere la confezione di plastica dall'adattatore (vedere Figura 5).



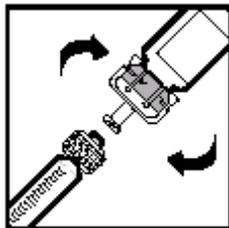
- Rimuovere il cappuccio protettivo dall'estremità della siringa rompendo il cappuccio bianco lungo la perforazione. Questo si effettua tenendo l'anello del cappuccio bianco mentre si impugna l'estremità del cappuccio bianco con l'altra mano e piegandolo verso il basso e poi verso l'alto finché non si rompe (vedere Figura 6). **NON rimuovere l'anello bianco che rimane sulla siringa.**



Non usare la siringa se la perforazione tra l'estremità e l'anello è già rotta. Ricominciare con un'altra dose-vassoio.

- Tenendo il cilindro in vetro della siringa in una mano (non l'anello bianco), e l'adattatore del flaconcino (non il flaconcino) nell'altra connettere la siringa all'adattatore per flaconcino inserendo il cappuccio nell'apertura e girandolo in senso orario fino a quando non sia completamente agganciato (vedere Figura 7).

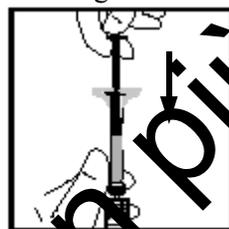
Figura 7



d. Aggiunta del solvente

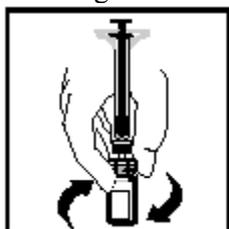
- Tenendo il flaconcino dritto su di una superficie piatta, spingere lo stantuffo **NON** **LENTAMENTE** finché tutto il solvente è nel flaconcino. Ciò aiuterà a ridurre la formazione di schiuma (numerose bolle) (vedere Figura 8).
- Una volta che il solvente è stato aggiunto ad LIFMIOR, lo stantuffo potrebbe muoversi da solo. Ciò è causato dalla pressione dell'aria e non ha alcuna rilevanza.

Figura 8



- Con la siringa ancora agganciata, muovere il flaconcino delicatamente per alcune volte con movimenti circolari, per dissolvere la polvere (vedere Figura 9). **NON** agitare il flaconcino. Attendere finché tutta la polvere non si sia dissolta (di solito meno di 10 minuti). La soluzione deve apparire limpida da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun frammento, fiocco o particella. Una certa quantità di schiuma bianca potrebbe rimanere nel flaconcino - ciò è normale. **NON** usare LIFMIOR se tutta la polvere nel flaconcino non si scioglie nell'arco di 10 minuti. Ricominciare con una nuova dose-vassoio.

Figura 9

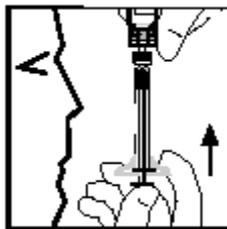


Prelievo della soluzione di LIFMIOR dal flaconcino

- Il medico o l'infermiere l'avranno istruita sulla corretta quantità di soluzione che deve essere prelevata dal flaconcino. Se il medico non le ha dato istruzioni lo contatti.

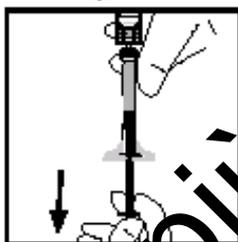
- Con la siringa ancora agganciata al flaconcino ed all'adattatore per flaconcino, tenere il flaconcino capovolto all'altezza degli occhi. Spingere lo stantuffo completamente nella siringa (vedere Figura 10).

Figura 10



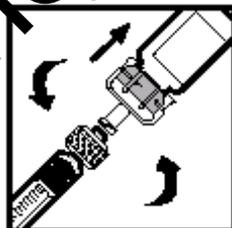
- Poi, tirare lentamente indietro lo stantuffo per aspirare il liquido nella siringa (vedere Figura 11). Prelevare solo la porzione di liquido come prescritto dal medico del bambino. Dopo aver prelevato LIFMIOR dal flaconcino, potrebbe esserci aria nella siringa. Non preoccuparsi poiché l'aria potrà essere rimossa in un secondo tempo.

Figura 11



- Tenendo il flaconcino a testa in giù, svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino girandola in senso antiorario (vedere Figura 12).

Figura 12



- Poggiare la siringa riempita su di una superficie pulita e piatta. Accertarsi che la punta non tocchi nulla. Fare attenzione a non spingere lo stantuffo verso il basso.

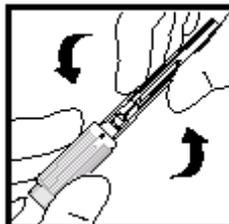
f. Posizionamento dell'ago sulla siringa

L'ago, per mantenerne la sterilità, è posto in un contenitore di plastica.

Per aprire il contenitore di plastica, tenere in una mano la parte terminale corta e larga. Mettere l'altra mano sulla parte più lunga del contenitore.

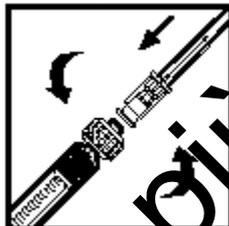
- Per rompere il sigillo, piegare verso il basso e poi verso l'alto la parte terminale più larga fino a rottura (vedere Figura 13).

Figura 13



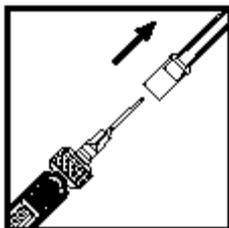
- Una volta che il sigillo è stato rotto, rimuovere la parte terminale corta e larga del contenitore di plastica.
- L'ago rimarrà nella parte lunga della confezione.
- Tenendo l'ago ed il contenitore in una mano, prendere la siringa ed inserire la punta della siringa nell'apertura dell'ago.
- Attaccare la siringa all'ago ruotandola in senso orario finché non sarà completamente agganciata (vedere Figura 14).

Figura 14



- Rimuovere il cappuccio dell'ago della siringa tirandolo con fermezza avendo cura di non toccare l'ago o permettere che l'ago tocchi qualsiasi superficie (vedere Figura 15). Fare attenzione a non curvare o torcere il cappuccio per evitare di danneggiare l'ago.

Figura 15



- Tenendo la siringa dritta, rimuovere l'aria spingendo lentamente sullo stantuffo affinché tutta l'aria venga rimossa (vedere Figura 16).

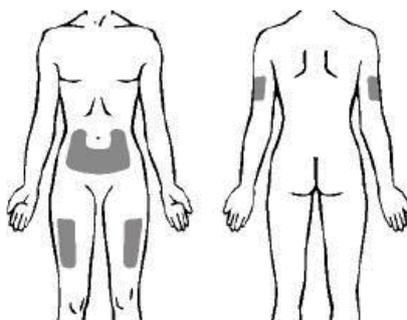
Figura 16



g. Scegliere un sito per l'iniezione

- I tre siti d'iniezione consigliati per LIFMIOR includono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome, tranne l'area a 5 cm di distanza intorno all'ombelico; e (3) la zona esterna della parte superiore delle braccia (vedere Figura 17). Se si sta autosomministrando un'iniezione, non deve usare la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 17

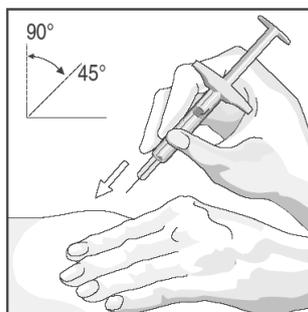


- Deve essere utilizzato, per ogni nuova iniezione, un sito differente. Ogni nuova iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm da un precedente sito. **Non** iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, rossa od indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
- Se il bambino è affetto da psoriasi, deve cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle ("lesioni cutanee da psoriasi").

h. Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di LIFMIOR

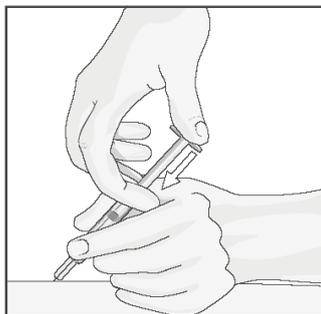
- Strofinare il sito di iniezione in cui deve essere iniettato LIFMIOR, con un nuovo tampone con alcol utilizzando un movimento circolare. **NON** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.
- Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita.
- Con un movimento rapido e breve, far penetrare completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 18). Con l'esperienza, lei troverà l'angolo che è più confortevole per il bambino. Faccia attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente, o con grande forza.

Figura 18



- Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasci andare la pelle che sta tenendo. Con la mano libera, tenga la siringa vicino alla sua base per stabilizzarla. Quindi spinga lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione ad una velocità **lenta** e costante (vedere Figura 19).

Figura 19



- Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle prestando attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito.
- Premere un tampone di cotone sul sito di iniezione per 10 secondi. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento. **NON** strofinare il sito di iniezione. Un bendaggio è facoltativo.

i. Smaltimento del materiale

- La siringa e gli aghi non devono **MAI** essere riutilizzati. Smaltire gli aghi e la siringa come suggerito dal medico, infermiere o farmacista.

Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con LIFMIOR.

Medicinale non più autorizzato