

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIFMIOR 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimericznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH₁ obecnego w IgG1. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

LIFMIOR może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

LIFMIOR jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

LIFMIOR stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt LIFMIOR nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że LIFMIOR powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowym zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszcycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem LIFMIOR powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek LIFMIOR powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

LIFMIOR jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 25 mg produktu LIFMIOR podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu LIFMIOR lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem LIFMIOR należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem LIFMIOR, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Forma zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem LIFMIOR, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

LIFMIOR podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić LIFMIOR proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.1).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby ułatwić identyfikację i monitorowanie pochodzenia biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować (lub określić w dokumentacji pacjenta nazwę własną i numer serii podanego produktu).

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywane występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybyce endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem LIFMIOR, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu LIFMIOR należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu LIFMIOR u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi,

sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku LIFMIOR.

W trakcie leczenia produktem LIFMIOR lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym LIFMIOR. Obejmują to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku LIFMIOR, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku LIFMIOR takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu LIFMIOR i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek LIFMIOR. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinra

Równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem LIFMIOR. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu LIFMIOR. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu LIFMIOR należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając LIFMIOR) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem LIFMIOR, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe atypycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego LIFMIOR, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfocytozytaryczne

Guzy łg i nowotwory układu krwiotwórczego (wylczając raka skóry)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów łg u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych łdzy (w wieku do 22 łat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 łat), w tym produktem LIFMIOR. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory

złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym LIFMIOR, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących LIFMIOR. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących LIFMIOR zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem LIFMIOR. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym LIFMIOR. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących LIFMIOR, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu LIFMIOR. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem LIFMIOR może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem LIFMIOR. Wszyscy pacjenci leczeni produktem LIFMIOR oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić LIFMIOR.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując LIFMIOR pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu LIFMIOR stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których LIFMIOR i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu LIFMIOR z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu LIFMIOR w skojarzeniu z innymi przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu LIFMIOR w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu LIFMIOR pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób przyjmujących LIFMIOR obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki ($< 0,1\%$) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu LIFMIOR w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowego zapaleniem wątroby, którym podawano LIFMIOR lub placebo, produkt LIFMIOR nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR był znacznie wyższy niż 6 miesięcy. W związku z tym nie należy stosować produktu LIFMIOR w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt LIFMIOR u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem LIFMIOR średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu LIFMIOR w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR niż w grupie kontrolnej. Produkt LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym

zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi LIFMIOR. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem LIFMIOR (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem LIFMIOR lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem LIFMIOR (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu LIFMIOR i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano LIFMIOR, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko LIFMIOR lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Leczący powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu LIFMIOR z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem LIFMIOR oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ($n = 370$) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ($n = 164$) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ($n = 425$) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ($n = 3497$) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22, 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kradu chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. LIFMIOR należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym LIFMIOR. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego LIFMIOR przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

Zgłaszano, że etanercept po podaniu podskórnym przenika do mleka ludzkiego. U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych produktów leczniczych, mogą przenikać do mleka ludzkiego, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przetrwać podawanie produktu LIFMIOR, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu LIFMIOR. Antagoniści TNF, w tym LIFMIOR, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu LIFMIOR zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu LIFMIOR obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczeniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)*		reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)	czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytózą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością	ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk		nasilenie objawów zapalenia skórno-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		podskórnej”), powstawanie autoprzeciwi- ciał*	przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłon- nych (ang. ANCA)]	naczyniorucho- wy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		mięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego				przypadki zespołów demyelinizacyj-nych OUN, takie jak stwardnienie rozlane lub ograniczone zespoły demyelinizacji, jak zapalenie nerwa wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki nowotworowych polineuropatii demyelinizacyj-nych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demyelinizacyj-na, polineuropatia demyelinizacyj-na i wielogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródmiercia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	autoimmunolo- giczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym	zespół Stevensa- Johnsona, zapalenie naczyni skóry (w tym	martwica toksyczno- rozpływna	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu LIFMIOR, włączając 231 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem LIFMIOR, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. W grupie 2711 pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczyką zwykłą, leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem LIFMIOR znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu LIFMIOR nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równoległe z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem LIFMIOR.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem LIFMIOR stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem LIFMIOR stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu LIFMIOR z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wysiłek septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu LIFMIOR; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlica), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem LIFMIOR i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). LIFMIOR może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu LIFMIOR w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt LIFMIOR. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich

zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ($\geq 1:40$) był większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem LIFMIOR i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem LIFMIOR na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórniego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem LIFMIOR, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofili $< 1000 \text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu LIFMIOR w okresie 3 miesięcy trwania badania (część I otwartą). Częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu LIFMIOR. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót zapalenia niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt LIFMIOR.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. U łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, jednego badania u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, a nawet więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu LIFMIOR albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: LIFMIOR 42% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p < 0,01$ LIFMIOR wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących LIFMIOR uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo na odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki, wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż w dawce 25 mg. LIFMIOR okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym należącego do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

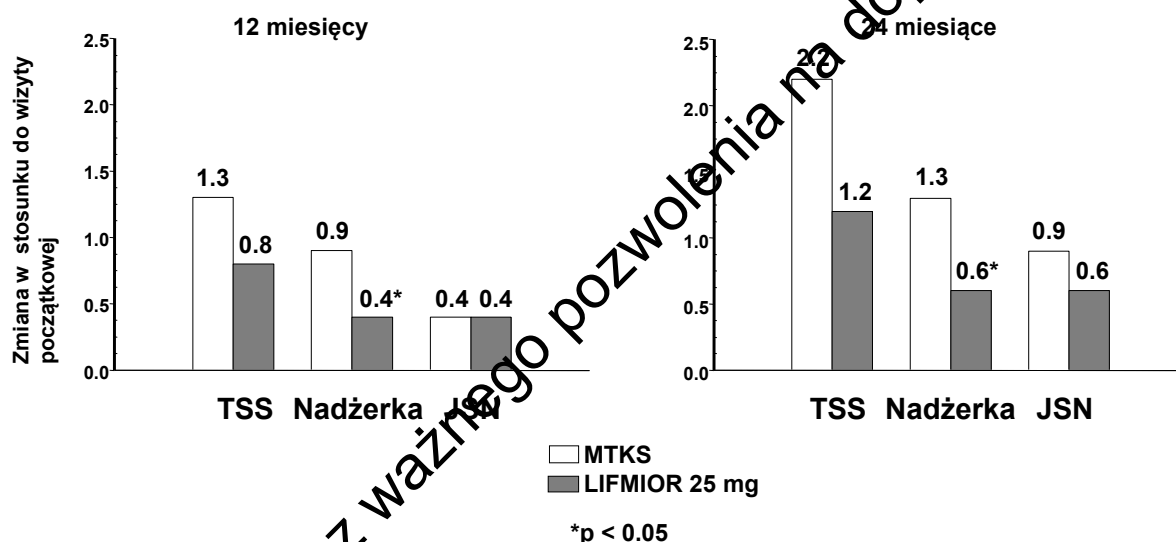
Po zaprzestaniu stosowania produktu LIFMIOR objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem LIFMIOR po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu LIFMIOR była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt LIFMIOR był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy,

wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu LIFMIOR 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem LIFMIOR 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. LIFMIOR podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż LIFMIOR podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu LIFMIOR w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerkę niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem LIFMIOR 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem LIFMIOR i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem.

Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,7
52. tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS

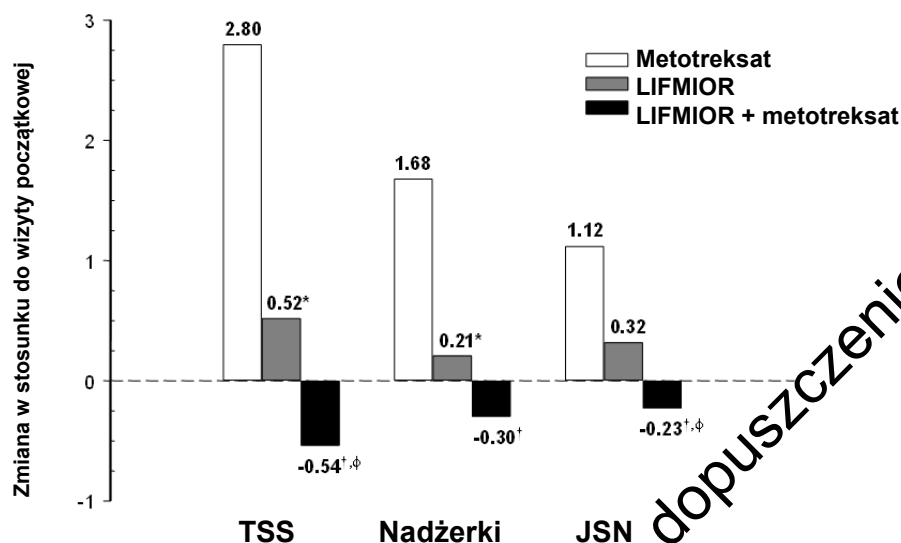
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs.

metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: * = $p < 0,05$ dla porównania produktu LIFMIOR vs. metotreksat, [†] = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. metotreksat i ^φ = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem LIFMIOR w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS $\leq 0,5$) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem LIFMIOR i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; $p < 0,05$). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem LIFMIOR i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu LIFMIOR były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesiące) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu LIFMIOR lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo		
	% pacjentów	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów		
ACR 20		
3. miesiąc	15	59 ^b
6. miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3. miesiąc	4	38 ^b
6. miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3. miesiąc	0	11 ^b
6. miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3. miesiąc	31	72 ^b
6. miesiąc	23	70 ^b

a: 25 mg produktu LIFMIOR podskórnie, dwa razy w tygodniu

b: $p < 0.001$, LIFMIOR vs. placebo

c: $p < 0.01$, LIFMIOR vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano LIFMIOR, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. LIFMIOR okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu LIFMIOR w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym

zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS $\leq 0,5$) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej LIFMIOR niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, $p \leq 0,001$). Efekt działania leku LIFMIOR wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

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

SE = standard error (błąd statystyczny)

a. $p = 0,0001$

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku LIFMIOR powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu LIFMIOR u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Skuteczność produktu LIFMIOR w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu LIFMIOR 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem LIFMIOR. Największe z tych badań ($n=277$) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodziły w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu LIFMIOR (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnymi dwoma razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa		
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali LIFMIOR, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie inną terapię w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu LIFMIOR (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych

Skuteczność produktu LIFMIOR w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej LIFMIOR zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniającą skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe

Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu	Placebo n = 106 do 109*	LIFMIOR n = 104 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Częściowa remisja ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $p < 0,01$ and c: $p < 0,05$; odpowiednio między grupami otrzymującymi LIFMIOR i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących LIFMIOR. Średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej LIFMIOR ($n = 95$) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo ($n = 105$; $p < 0,001$). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących LIFMIOR, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego ($n = 93$) i 1,40 dla kręgosłupa ($n = 154$).

W grupie otrzymującej LIFMIOR, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności fizycznej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz Physical Component Score SF-36.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali LIFMIOR, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

LIFMIOR jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub

PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu LIFMIOR w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio LIFMIOR z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu LIFMIOR (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. LIFMIOR był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu LIFMIOR. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczęli leczenie zaślepieniem produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przepisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem LIFMIOR stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
	Placebo n = 166 tydz. 12	LIFMIOR				Placebo n = 193 tydz. 12	LIFMIOR		Placebo n = 46 tydz. 12	LIFMIOR	
		25 mg BIW n = 162 tydz. 12	n = 162 z. 24 ^a	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	n = 164 z. 24 ^a		25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12		50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	82*
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	7	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 3. ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie LIFMIORu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali LIFMIOR, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu LIFMIOR w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem LIFMIOR był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt LIFMIOR był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi LIFMIOR

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszcycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, z punktu widzenia przemijającej charakterystyki występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal LIFMIOR lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30 zdefiniowanego jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby zdefiniowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem LIFMIOR i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ($p=0,007$). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów

wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal LIFMIOR następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu LIFMIOR 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu LIFMIOR w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów i 16 zapaleń przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu LIFMIOR u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem LIFMIOR. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu LIFMIOR po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 215 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3 , oraz BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących LIFMIOR, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	LIFMIOR	
	0,8 mg/kg mc. raz w	
	tygodniu	Placebo
	(N = 106)	(N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu LIFMIOR raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy LIFMIOR. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu LIFMIOR było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu LIFMIOR, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczone u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu LIFMIOR w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs LIFMIOR w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu LIFMIOR w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinytyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniiowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt LIFMIOR w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym

zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu LIFMIOR nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że LIFMIOR nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu LIFMIOR na płodność i toksyczność pourodzeniową.

LIFMIOR nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus LIFMIOR nie powodował toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągnięte u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol (E421)

Sacharoza

Trometamol

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po porządzeniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

LIFMIOR może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie

zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiołki (4 ml, ze szkła typu I), zamknięte gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową osłoną. Produkt LIFMIOR dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I. Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 24 fiołki produktu LIFMIOR, 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, 4, 8 lub 24 igły, 4, 8 lub 24 nasadki na fiołkę oraz 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt LIFMIOR rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. LIFMIOR nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiołce – jest to normalne. Nie należy używać produktu LIFMIOR, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiołki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU LIFMIOR”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIFMIOR 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
LIFMIOR 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Każda ampułkostrzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Każda ampułkostrzykawka zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH₁ obecnego w IgG1. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Wspecyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

LIFMIOR może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

LIFMIOR jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

LIFMIOR stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt LIFMIOR nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że LIFMIOR powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem LIFMIOR powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej

(plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek LIFMIOR powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

LIFMIOR jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 25 mg produktu LIFMIOR podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu LIFMIOR lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem LIFMIOR należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem LIFMIOR, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie produktu LIFMIOR zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 2,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 2,5 kg lub więcej mogą stosować ampulkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem LIFMIOR, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

LIFMIOR podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.1).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpienia posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby ułatwić identyfikację i monitorowanie pochodzenia biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę własną i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybnice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem LIFMIOR, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu LIFMIOR należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu LIFMIOR u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku LIFMIOR.

W trakcie leczenia produktem LIFMIOR lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym LIFMIOR. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku LIFMIOR, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku LIFMIOR takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu LIFMIOR i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek LIFMIOR. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem LIFMIOR. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Oślonka igły ampulkostrzykawki zawiera lateks (suchą gumę naturalną), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom nieznajomą, lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu LIFMIOR. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu LIFMIOR należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając LIFMIOR) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem LIFMIOR, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu opóźnionego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego LIFMIOR, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferyjne

Główne i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)

Przy wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem LIFMIOR. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym LIFMIOR, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących LIFMIOR. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących LIFMIOR zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem LIFMIOR. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym LIFMIOR. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących LIFMIOR, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu LIFMIOR. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem LIFMIOR może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem LIFMIOR. Wszyscy pacjenci leczeni produktem LIFMIOR oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić LIFMIOR.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując LIFMIOR pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu LIFMIOR stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których LIFMIOR i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu LIFMIOR z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu LIFMIOR w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu LIFMIOR w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu LIFMIOR pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących LIFMIOR obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu LIFMIOR w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano LIFMIOR lub placebo, produkt LIFMIOR nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu LIFMIOR w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt LIFMIOR u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem LIFMIOR średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności

produktu LIFMIOR w leczeniu ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórných nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR niż w grupie kontrolnej. Produkt LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi LIFMIOR. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem LIFMIOR (patrz powyżej: Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem LIFMIOR lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem LIFMIOR (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu LIFMIOR i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano LIFMIOR, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko LIFMIOR lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu LIFMIOR z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem LIFMIOR oraz przez cały tydzień po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ($n = 370$) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ($n = 164$) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z częściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ($n = 425$) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ($n = 3497$) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. LIFMIOR należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym LIFMIOR. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego LIFMIOR przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

Zgłaszano, że etanercept po podaniu podskórnym przenika do mleka ludzkiego. U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych produktów leczniczych, mogą przenikać do mleka ludzkiego, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie

piersią czy przerwać podawanie produktu LIFMIOR, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu LIFMIOR. Antagoniści TNF, w tym LIFMIOR, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu LIFMIOR zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu LIFMIOR obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)*		reaktywacja zakażenia wirusem, zapalenie wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)	czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytotoplasmie i granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]	ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczyniorucho- wy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		nasilenie objawów zapalenia skórno- mięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego				przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyj-na,		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				polineuropatia demielinizacyj-na i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz włóknienie płuc)*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	autoimmunologiczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu LIFMIOR, włączając 231 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem LIFMIOR, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. W grupie 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuc i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem LIFMIOR znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu LIFMIOR nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem LIFMIOR.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowej, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem LIFMIOR stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem LIFMIOR stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu LIFMIOR z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślełą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu LIFMIOR; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem LIFMIOR i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). LIFMIOR może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu LIFMIOR w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt LIFMIOR. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergillozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ($\geq 1:40$) był większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie placebo i wynosił, oznaczony metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem LIFMIOR i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem LIFMIOR na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórno.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem LIFMIOR, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów $< 1000 \text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanek łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu LIFMIOR w

okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu LIFMIOR. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt LIFMIOR.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek

komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są nadprodukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, jednego badania u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż czterech przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu LIFMIOR albo placebo.

Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: LIFMIOR 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p < 0,01$ LIFMIOR wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących LIFMIOR uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5%

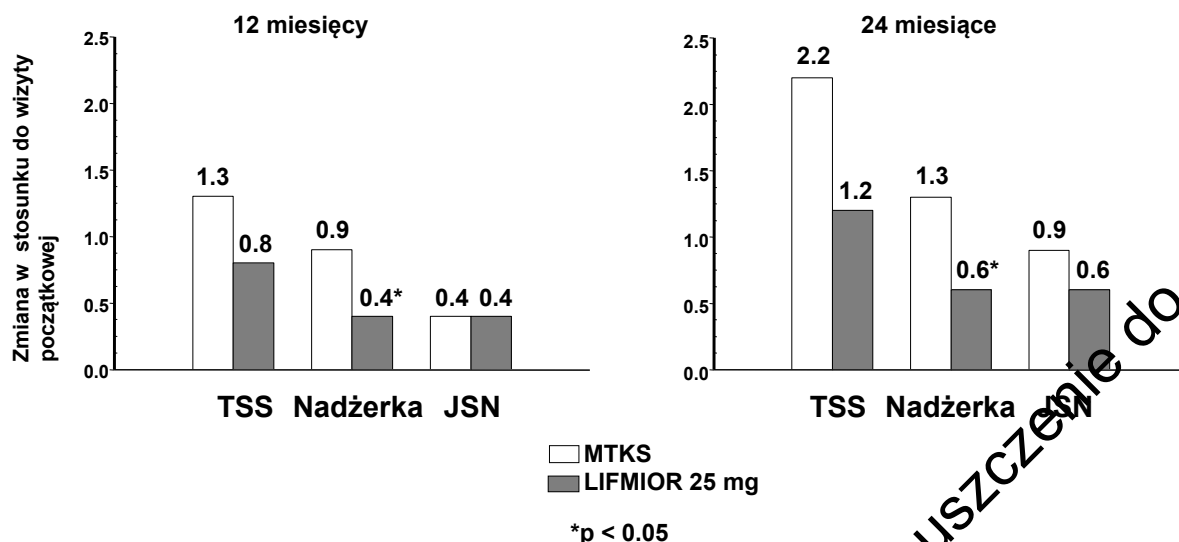
pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. LIFMIOR okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu LIFMIOR objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem LIFMIOR po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu LIFMIOR była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zasłепonym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt LIFMIOR był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu LIFMIOR 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem LIFMIOR 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. LIFMIOR podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż LIFMIOR podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu LIFMIOR w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerkę niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem LIFMIOR 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem LIFMIOR i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS28 i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem.

Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	30% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

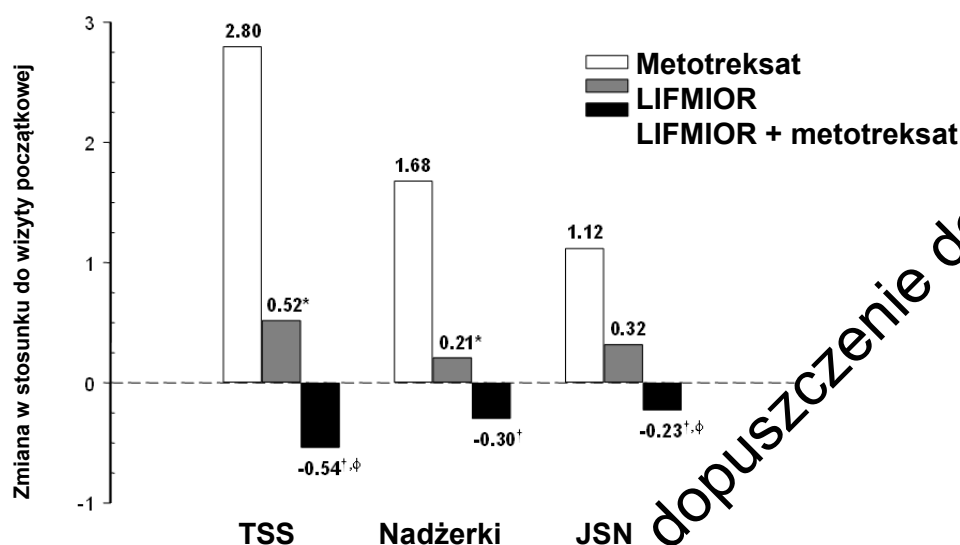
b: Średnie wartości dla DAS

c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: * = $p < 0,05$ dla porównania produktu LIFMIOR vs. metotreksat, [†] = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. metotreksat i [‡] = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem LIFMIOR w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS $\leq 0,5$) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem LIFMIOR i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; $p < 0,05$). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem LIFMIOR i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu LIFMIOR były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesiące) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu LIFMIOR lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo		
	% pacjentów	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów		
ACR 20		
3. miesiąc	15	59 ^b
6. miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3. miesiąc	4	38 ^b
6. miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3. miesiąc	0	11 ^b
6. miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3. miesiąc	31	72 ^b
6. miesiąc	23	70 ^b

a: 25 mg produktu LIFMIOR podskórnie, dwa razy w tygodniu

b: $p < 0.001$, LIFMIOR vs. placebo

c: $p < 0.01$, LIFMIOR vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano LIFMIOR, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. LIFMIOR okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu LIFMIOR w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym

zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS $\leq 0,5$) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej LIFMIOR niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, $p \leq 0,001$). Efekt działania leku LIFMIOR wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 106)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku LIFMIOR powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu LIFMIOR u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Skuteczność produktu LIFMIOR w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu LIFMIOR 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem LIFMIOR. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodziły w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu LIFMIOR (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnymi dwoma razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali LIFMIOR, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie inną terapię w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu LIFMIOR (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych

Skuteczność produktu LIFMIOR w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej LIFMIOR zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniającą skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe

Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu	Placebo n = 106 do 109*	LIFMIOR n = 104 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Częściowa remisja ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ and c: $< 0,05$; odpowiednio między grupami otrzymującymi LIFMIOR i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących LIFMIOR. Średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej LIFMIOR ($n = 95$) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo ($n = 105$; $p < 0,001$). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących LIFMIOR, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego ($n = 93$) i 1,40 dla kręgosłupa ($n = 154$).

W grupie otrzymującej LIFMIOR, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności fizycznej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz Physical Component Score SF-36.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali LIFMIOR, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

LIFMIOR jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub

PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu LIFMIOR w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio LIFMIOR z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu LIFMIOR (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym, dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. LIFMIOR był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu LIFMIOR. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczęli leczenie zaślepionym produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przepisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem LIFMIOR stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----			-----Badanie 4-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 tydz. 12	-----LIFMIOR----		Placebo n = 46 tydz. 12	-----LIFMIOR-----	
		--					---			-	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n = 162 tyd z. 12	n = 162 tyd z. 24 ^a	n = 164 tyd z. 12	n = 164 tyd z. 24 ^a		n = 196 tydz. 12	n = 196 tydz. 12		n = 96 tydz. 12	n = 90 tydz. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	82*
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

- a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 3., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie LIFMIORu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.
- b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali LIFMIOR, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 8 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 10 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu LIFMIOR w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem LIFMIOR był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt LIFMIOR był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi LIFMIOR

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, z punktu widzenia przemijającej charakterystyki występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal LIFMIOR lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30 zdefiniowanego jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby zdefiniowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem LIFMIOR i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ($p=0,007$). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów

wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal LIFMIOR następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu LIFMIOR 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu LIFMIOR w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów i niezapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu LIFMIOR u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem LIFMIOR. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu LIFMIOR po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 215 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3 , oraz BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących LIFMIOR, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	LIFMIOR	
	0,8 mg/kg mc. raz w	
	tygodniu	Placebo
	(N = 106)	(N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu LIFMIOR raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy LIFMIOR. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu LIFMIOR było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie używano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu LIFMIOR, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczone u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu LIFMIOR w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs LIFMIOR w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu LIFMIOR w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinytyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniiowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt LIFMIOR w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym

zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu LIFMIOR nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że LIFMIOR nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu LIFMIOR na płodność i toksyczność pourodzeniową.

LIFMIOR nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus LIFMIOR nie powodował toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągnięte u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
L-argininy chlorowodorek
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

LIFMIOR może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.

Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki produktu LIFMIOR i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.

Opakowanie tekturowe zawiera 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawek produktu LIFMIOR i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt LIFMIOR w ampułkostrzykawce osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy ampułkostrzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowego i może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząsteczki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIFMIOR 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimericznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH₁ obecnego w IgG1. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

LIFMIOR może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

LIFMIOR jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

LIFMIOR stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt LIFMIOR nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że LIFMIOR powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein (CRP)) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszcycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem LIFMIOR powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek LIFMIOR powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

LIFMIOR we wstrzykiwaczu jest dostępny w dawce 50 mg. Inne postaci produktu LIFMIOR są dostępne w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 25 mg produktu LIFMIOR podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu LIFMIOR lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem LIFMIOR należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem LIFMIOR, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie produktu LIFMIOR zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat.

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w

tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem LIFMIOR, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

LIFMIOR podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku LIFMIOR”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby ułatwić identyfikację i monitorowanie pochodzenia biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę własną i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybyce endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem LIFMIOR, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu LIFMIOR należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania

produktu LIFMIOR u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu LIFMIOR u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku LIFMIOR.

W trakcie leczenia produktem LIFMIOR lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym LIFMIOR. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku LIFMIOR, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku LIFMIOR takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu LIFMIOR i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek LIFMIOR.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem LIFMIOR. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych

leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu LIFMIOR. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu LIFMIOR należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Osłonka igły wstrzykiwacza zawiera lateks (suchą gumę naturalną), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając LIFMIOR) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego LIFMIOR, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy łagodne i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu

antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem LIFMIOR. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym LIFMIOR, odnotowano przypadki czerniaka nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących LIFMIOR. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących LIFMIOR zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem LIFMIOR. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym LIFMIOR. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowartościową pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących LIFMIOR, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową. Nie miano przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu LIFMIOR. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem LIFMIOR może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem LIFMIOR. Wszyscy pacjenci leczeni produktem LIFMIOR oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić LIFMIOR.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z

zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując LIFMIOR pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu LIFMIOR stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których LIFMIOR i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu LIFMIOR z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu LIFMIOR w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu LIFMIOR w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu LIFMIOR pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących LIFMIOR obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu LIFMIOR w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Choć dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano LIFMIOR lub placebo, produkt LIFMIOR nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu LIFMIOR w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt LIFMIOR u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem LIFMIOR średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu LIFMIOR w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórných nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR niż w grupie kontrolnej. Produkt LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi LIFMIOR. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem LIFMIOR (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem LIFMIOR lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem LIFMIOR (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu LIFMIOR i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano LIFMIOR, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko LIFMIOR lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu LIFMIOR z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem LIFMIOR oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażoną w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ($n = 370$) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ($n = 164$) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans $2,4$; 95% CI: $1,0-5,5$). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ($n = 425$) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ($n = 3497$) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szkorygowany iloraz szans (OR) = $1,22$; 95% CI: $0,79-1,90$; skorygowany OR = $0,96$; 95% CI: $0,58-1,60$ po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przeżytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. LIFMIOR należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym LIFMIOR. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego LIFMIOR przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

Zgłaszano, że etanercept po podaniu podskórnym przenika do mleka ludzkiego. U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych produktów leczniczych, mogą przenikać do mleka ludzkiego, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu LIFMIOR, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu LIFMIOR. Antagonista TNF, w tym LIFMIOR, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu LIFMIOR zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu LIFMIOR obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczenia podobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)*		reaktywacja zakażenia wirusem, zapalenie wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)	czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytotoplasmie i granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]	ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczyniorucho- wy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		nasilenie objawów zapalenia skórno- mięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego				przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyj-na,		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				polineuropatia demielinizacyj-na i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz włóknienie płuc)*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	autoimmunologiczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczyńmioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu LIFMIOR, włączając 231 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem LIFMIOR, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. W grupie 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuc i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem LIFMIOR znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu LIFMIOR nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwbiłstaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem LIFMIOR.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowej, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem LIFMIOR stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem LIFMIOR stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu LIFMIOR z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślełą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu LIFMIOR; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem LIFMIOR i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). LIFMIOR może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu LIFMIOR w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt LIFMIOR. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergillozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ($\geq 1:40$) był większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie placebo i wynosił, oznaczony metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem LIFMIOR i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem LIFMIOR na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórno.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów

otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem LIFMIOR, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów $< 1000 \text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne warunki omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu LIFMIOR w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z

idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu LIFMIOR. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt LIFMIOR.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając

w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sposób kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, jednego badania u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu LIFMIOR albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: LIFMIOR 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p < 0,01$ LIFMIOR wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących LIFMIOR uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze

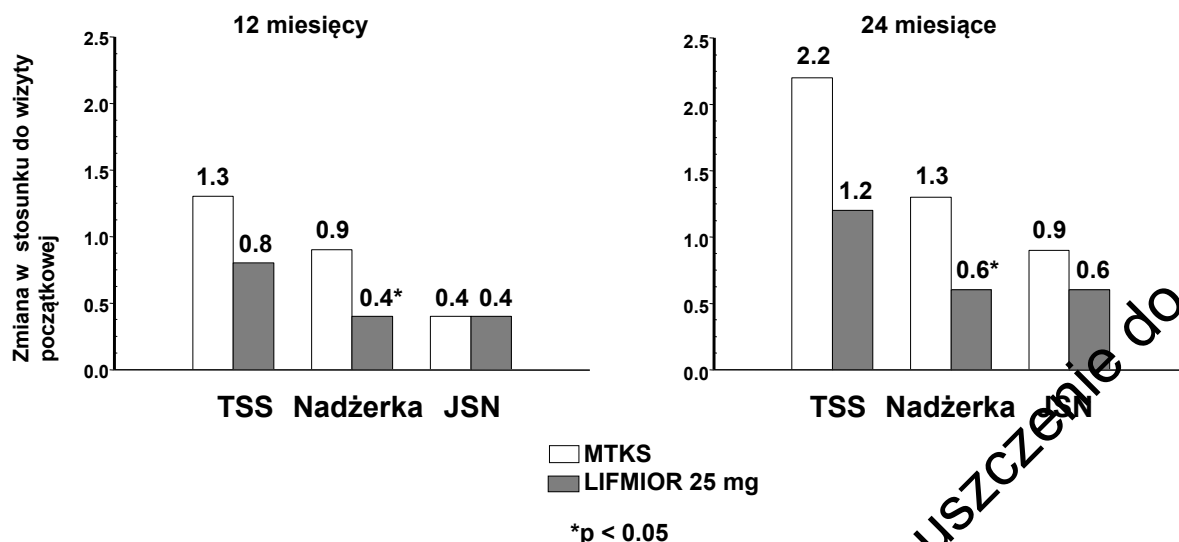
niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. LIFMIOR okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu LIFMIOR objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem LIFMIOR po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu LIFMIOR była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt LIFMIOR był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu LIFMIOR 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem LIFMIOR 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. LIFMIOR podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż LIFMIOR podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu LIFMIOR w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerkę niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem LIFMIOR 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem LIFMIOR i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS28/HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem.

Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	30% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS

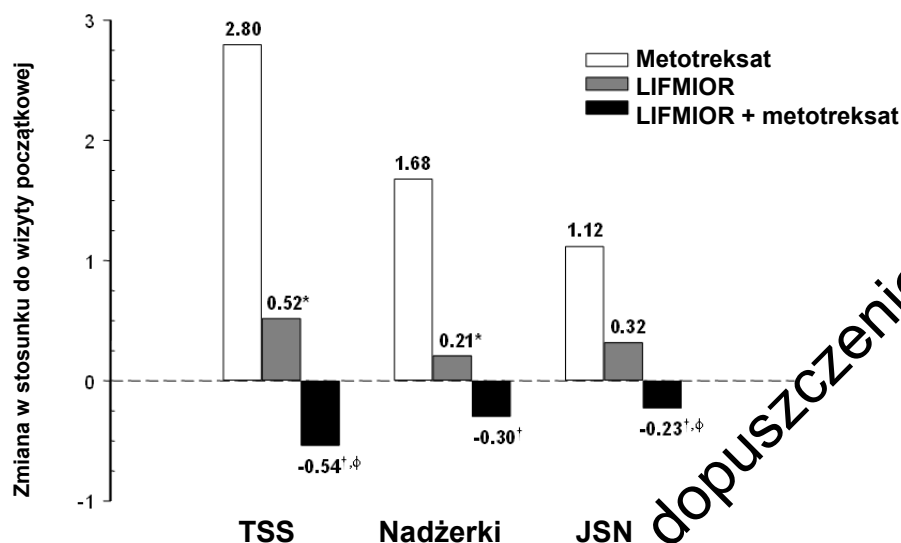
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs.

metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: * = $p < 0,05$ dla porównania produktu LIFMIOR vs. metotreksat, [†] = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem LIFMIOR w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS $\leq 0,5$) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem LIFMIOR i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; $p < 0,05$). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem LIFMIOR i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu LIFMIOR były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50 mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu LIFMIOR lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo		
	% pacjentów	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów		
ACR 20		
3. miesiąc	15	59 ^b
6. miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3. miesiąc	4	38 ^b
6. miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3. miesiąc	0	11 ^b
6. miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3. miesiąc	31	72 ^b
6. miesiąc	23	70 ^b

a: 25 mg produktu LIFMIOR podskórnie, dwa razy w tygodniu

b: $p < 0.001$, LIFMIOR vs. placebo

c: $p < 0.01$, LIFMIOR vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano LIFMIOR, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. LIFMIOR okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania

metotreksatu jak też podawania produktu LIFMIOR w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS $\leq 0,5$) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej LIFMIOR niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, $p \leq 0,001$). Efekt działania leku LIFMIOR wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 41)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	0,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku LIFMIOR powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu LIFMIOR u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Skuteczność produktu LIFMIOR w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu LIFMIOR 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem LIFMIOR. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodziły w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszytnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu LIFMIOR (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnymi dwoma razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa		
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali LIFMIOR, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie inną terapię w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu LIFMIOR (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych

Skuteczność produktu LIFMIOR w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej LIFMIOR zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniającą skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe

Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu	Placebo n = 106 do 109*	LIFMIOR n = 104 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Częściowa remisja ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ and c: $< 0,05$; odpowiednio między grupami otrzymującymi LIFMIOR i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących LIFMIOR. Średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej LIFMIOR (n = 95) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo (n = 105; $p < 0,001$). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących LIFMIOR, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego (n=93) i 1,40 dla kręgosłupa (n=154).

W grupie otrzymującej LIFMIOR, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności fizycznej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz Physical Component Score SF-36.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali LIFMIOR, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

LIFMIOR jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub

PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu LIFMIOR w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio LIFMIOR z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu LIFMIOR (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym, dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. LIFMIOR był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu LIFMIOR. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczęli leczenie zaślepieniem produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przepisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem LIFMIOR stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	-----Badanie 2-----				-----Badanie 3-----			-----Badanie 4-----			
	Placebo n = 166 tydz. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 tydz. 12	-----LIFMIOR----		Placebo n = 46 tydz. 12	-----LIFMIOR-----	
		--					---			-	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n = 162 tyd z. 12	n = 162 tyd z. 24 ^a	n = 164 tyd z. 12	n = 164 tyd z. 24 ^a		n = 196 tydz. 12	n = 196 tydz. 12		n = 96 tydz. 12	n = 90 tydz. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	82*
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 3. ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie LIFMIORu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali LIFMIOR, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu LIFMIOR w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem LIFMIOR był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p < 0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt LIFMIOR był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi LIFMIOR

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, z punktu widzenia przemijającej charakterystyki występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal LIFMIOR lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30 zdefiniowanego jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby zdefiniowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem LIFMIOR i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ($p=0,007$). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów

wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal LIFMIOR następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu LIFMIOR 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu LIFMIOR w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów i 11 zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu LIFMIOR u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem LIFMIOR. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu LIFMIOR po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 212 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3 , oraz BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących LIFMIOR, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	LIFMIOR	
	0,8 mg/kg mc. raz w	
	tygodniu	Placebo
	(N = 106)	(N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu LIFMIOR raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy LIFMIOR. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu LIFMIOR było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie używano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu LIFMIOR, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczone u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu LIFMIOR w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs LIFMIOR w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu LIFMIOR w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinytyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniiowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt LIFMIOR w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym

zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu LIFMIOR nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że LIFMIOR nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu LIFMIOR na płodność i toksyczność pourodzeniową.

LIFMIOR nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus LIFMIOR nie powodował toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągnięte u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
L-argininy chlorowodorek
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

LIFMIOR może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wstrzykiwacz (MYCLIC) zawierający ampułkostrzykawkę z produktem LIFMIOR. Strzykawka znajdująca się w środku wstrzykiwacza wykonana jest z przezroczystego szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej rozmiaru 27G, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem. Osłonka igły wstrzykiwacza zawiera suchą gumę naturalną (pochodna lateksu). Patrz punkt 4.4.

Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 wstrzykiwaczy produktu LIFMIOR i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać aby produkt LIFMIOR we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy wstrzykiwacz osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić, czy roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego. Roztwór może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząsteczki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku LIFMIOR”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIFMIOR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 10 mg etanerceptu. Po przygotowaniu, roztwór zawiera 10 mg/ml etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chemicznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH₁ obecnego w IgG1. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt LIFMIOR nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem LIFMIOR powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek LIFMIOR powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Dawkowanie

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Postać 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniej. Każda fiolka produktu LIFMIOR 10 mg powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem LIFMIOR, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

LIFMIOR nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

LIFMIOR podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić LIFMIOR proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby ułatwić identyfikację i monitorowanie pochodzenia biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę własną i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wydrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzyby endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem LIFMIOR, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu LIFMIOR należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu LIFMIOR u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Wcześniej doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni

pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem LIFMIOR w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku LIFMIOR. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku LIFMIOR.

W trakcie leczenia produktem LIFMIOR lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym LIFMIOR. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku LIFMIOR, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku LIFMIOR takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu LIFMIOR i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek LIFMIOR. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem LIFMIOR. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu LIFMIOR. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu LIFMIOR należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając LIFMIOR) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem LIFMIOR, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego LIFMIOR, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu LIFMIOR u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem LIFMIOR. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym LIFMIOR, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących LIFMIOR. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących LIFMIOR zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem LIFMIOR. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym LIFMIOR. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących LIFMIOR, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu LIFMIOR. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem LIFMIOR może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR obserwowano rzadkie przypadki ancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem LIFMIOR. Wszyscy pacjenci leczeni produktem LIFMIOR oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądność). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić LIFMIOR.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Choć nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując LIFMIOR pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu LIFMIOR i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu LIFMIOR stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których LIFMIOR i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu LIFMIOR z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu LIFMIOR w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu LIFMIOR w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu LIFMIOR u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu LIFMIOR pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących LIFMIOR obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki ($< 0,1\%$) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu LIFMIOR w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano LIFMIOR lub placebo, produkt LIFMIOR nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu LIFMIOR w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt LIFMIOR u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodano, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem LIFMIOR średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu LIFMIOR w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórných nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR niż w grupie kontrolnej. Produkt LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem LIFMIOR u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi LIFMIOR. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem LIFMIOR (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem LIFMIOR lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem LIFMIOR (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu LIFMIOR i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu LIFMIOR i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano LIFMIOR, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko LIFMIOR lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu LIFMIOR z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem LIFMIOR oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań

porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept (n = 370) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF (n = 164) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży (n = 425) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne (n = 3497) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. LIFMIOR należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym LIFMIOR. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego LIFMIOR przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

Zgłaszano, że etanercept po podaniu podskórnym przenika do mleka ludzkiego. U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych produktów leczniczych, mogą przenikać do mleka ludzkiego, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu LIFMIOR, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz poniżej: "Działania niepożądane u dorosłych"). Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej

ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu LIFMIOR w okresie 3 miesięcy trwania badania (część I otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu LIFMIOR. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli

Działania niepożądane u dorosłych

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autooprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu LIFMIOR. Antagoniści TNF, w tym LIFMIOR, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu LIFMIOR zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu LIFMIOR obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne, grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)*		reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)	czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów) [†]
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego				przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demyelinizacyj- nych, w tym zespół Guillaína- Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demyelinizacyj- na, polineuropatia demyelinizacyj- na i wielogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	autoimmunolo- giczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i	zespół Stevensa- Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy,	martwica toksyczno- rozplywna naskórka	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	reakcje liszajowate		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

† Patrz powyżej podpunkt: „Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu LIFMIOR, włączając 231 pacjentów leczonych produktem LIFMIOR w połączeniu z metotrexatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem LIFMIOR, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR. W grupie 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem LIFMIOR w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem LIFMIOR znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków

reakcji miejscowych po podaniu produktu LIFMIOR nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem LIFMIOR.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem LIFMIOR przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kałek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica septyczna, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem LIFMIOR stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem LIFMIOR stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu LIFMIOR z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem LIFMIOR stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepej próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu LIFMIOR; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem LIFMIOR i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). LIFMIOR może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu LIFMIOR w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt LIFMIOR. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki

zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwnukleowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ($\geq 1:40$) był większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skróconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem LIFMIOR i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem LIFMIOR na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczeniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego toczenia skórno.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt LIFMIOR i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem LIFMIOR, u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów $< 1000 \text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W

kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Patrz powyżej „Podsumowanie profilu bezpieczeństwa”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą zbadaną dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym nastąpiły wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt LIFMIOR.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z trzech badań z udziałem pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą), czterech badań dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz czterech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal LIFMIOR lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem LIFMIOR i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ($p=0,007$). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal LIFMIOR następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu LIFMIOR 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu LIFMIOR w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu LIFMIOR u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem LIFMIOR. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerywania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu LIFMIOR po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3 , oraz BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących LIFMIOR, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	LIFMIOR	
	0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „czysta” lub „prawie czysta”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu LIFMIOR raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy LIFMIOR. W terapii ciągłej,

odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu LIFMIOR było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu LIFMIOR oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, a nawet więcej niż 4 przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu LIFMIOR albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: LIFMIOR 42% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p < 0,01$ LIFMIOR wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących LIFMIOR uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo na odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki, wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. LIFMIOR okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym należącego do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem LIFMIOR, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

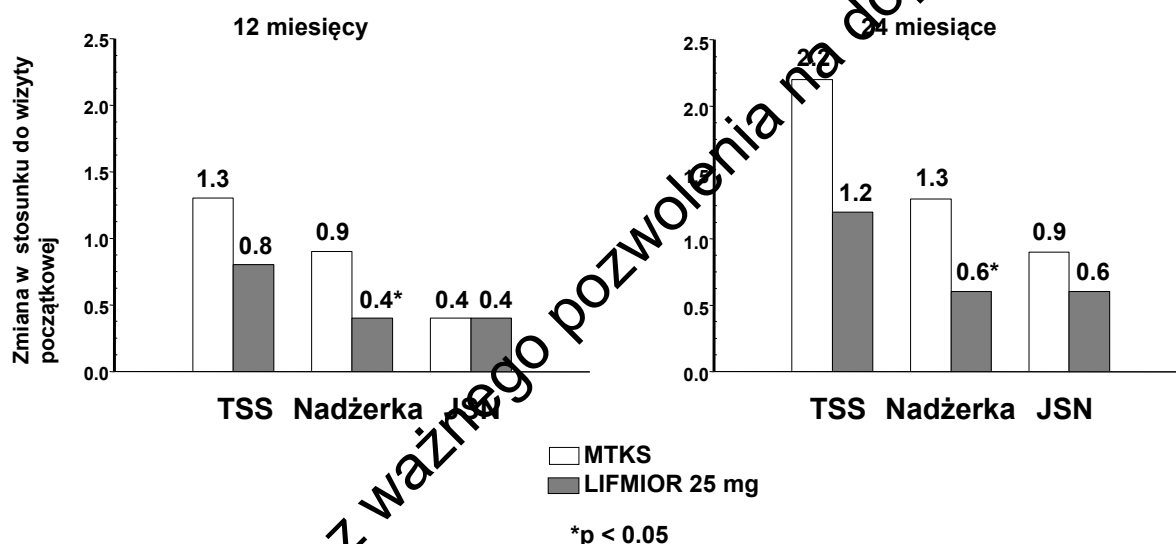
Po zaprzestaniu stosowania produktu LIFMIOR objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem LIFMIOR po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt LIFMIOR bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu LIFMIOR była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt LIFMIOR był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy,

wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu LIFMIOR 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem LIFMIOR 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. LIFMIOR podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż LIFMIOR podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu LIFMIOR w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerkę niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem LIFMIOR 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem LIFMIOR i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem.

Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy	Metotreksat (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	30% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

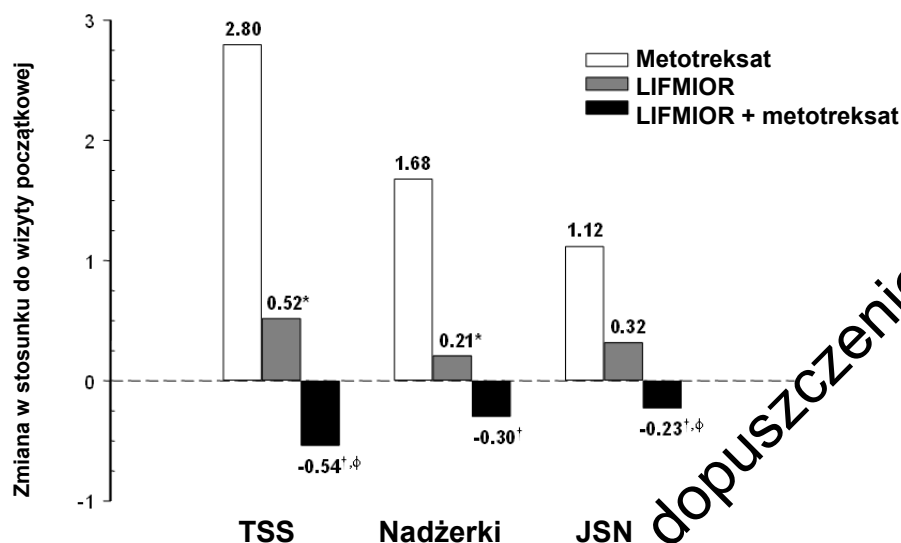
b: Średnie wartości dla DAS

c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem LIFMIOR niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu LIFMIOR vs. metotreksat vs. LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: * = $p < 0,05$ dla porównania produktu LIFMIOR vs. metotreksat, † = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. metotreksat i φ = $p < 0,05$ dla porównania LIFMIOR + metotreksat vs. LIFMIOR

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem LIFMIOR w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem LIFMIOR i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem LIFMIOR w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS $\leq 0,5$) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem LIFMIOR w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem LIFMIOR i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; $p < 0,05$). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem LIFMIOR i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu LIFMIOR były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

LIFMIOR jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu LIFMIOR w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio LIFMIOR z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu LIFMIOR była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu LIFMIOR (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. LIFMIOR był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu LIFMIOR. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczęli leczenie zaślepionym produktem LIFMIOR (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu LIFMIOR dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali LIFMIOR w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu LIFMIOR raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem LIFMIOR stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem LIFMIOR uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2				Badanie 3				Badanie 4			
	Placebo n = 166 tydz. 12	LIFMIOR				Placebo n = 193 tydz. 12	LIFMIOR		Placebo n = 46 tydz. 12	LIFMIOR		
		25 mg BIW n = 162 tyd z. 12	50 mg BIW n = 162 tyd z. 24 ^a	25 mg BIW n = 164 tyd z. 12	50 mg BIW n = 164 tyd z. 24 ^a		25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12		50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	71	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	7	39*	64	

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

- a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2 i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie LIFMIORu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.
- b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali LIFMIOR, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% w 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 1 miesiąc. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu LIFMIOR w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem LIFMIOR był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt LIFMIOR był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi LIFMIOR

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt LIFMIOR w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie

mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

Dorośli

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna postępnosć biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu LIFMIOR, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu LIFMIOR w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs LIFMIOR w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około $0,11 \text{ l/h}$ i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości $0,11 \text{ l/h}$ obserwowany u zdrowych ochotników.

Należy dodać, że farmakokinetyka produktu LIFMIOR w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu LIFMIOR nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że LIFMIOR nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu LIFMIOR na płodność i toksyczność pourodzeniową.

LIFMIOR nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus LIFMIOR nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężenia leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol (E421)

Sacharoza

Trometamol

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony produkt należy zużyć natychmiast. Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po sporządzeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

LIFMIOR może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiołki (4 ml, ze szkła typu I), zamknięte gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową osłoną. Produkt LIFMIOR dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I.

Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiołki produktu LIFMIOR, 4 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4 igły, 4 nasadki na fiołkę oraz 8 gazików nasączonych alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt LIFMIOR rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiołce – jest to normalne. Nie należy używać produktu LIFMIOR, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiołki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu LIFMIOR znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1165/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI
ZA ZWOLNIENIE SERII
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Niemcy

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlandia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.1).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Zaktualizowany RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym Państwie Członkowskim, podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić z Organem Kompetentnym Państwa Członkowskiego ostateczną wersję materiałów edukacyjnych składających się ze skierowanej do lekarzy mogących przepisywać ten lek informacji dotyczącej prawidłowego i bezpiecznego stosowania wstrzykiwacza oraz Karty ostrzegawczej dla pacjenta, która powinna być wręczana pacjentom stosującym LIFMIOR.

Materiały edukacyjne skierowane do lekarzy powinny zawierać poniżej wymienione kluczowe elementy:

- wytyczne ułatwiające szkolenie pacjentów dotyczące bezpiecznego stosowania wstrzykiwacza
- pozbawiony igły wstrzykiwacz do demonstracji
- instrukcje dla pacjentów.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta powinna zawierać poniżej wymienione kluczowe elementy dla pacjentów stosujących LIFMIOR:

- ryzyko oportunistycznych zakażeń i gruźlicy
- ryzyko zastoinowej niewydolności serca.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/16/1165/002-004****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LIFMIOR 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka leku LIFMIOR zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku LIFMIOR:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiołki z proszkiem
4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
4 nasadki na fiolkę
8 gazików nasączonych alkoholem

8 fiolek z proszkiem
8 ampułkostrzykawek z 1 ml rozpuszczalnika
8 igieł ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
8 nasadek na fiolkę
16 gazików nasączonych alkoholem

24 fiołki z proszkiem
24 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
24 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
24 nasadki na fiolkę
48 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu leku LIFMIOR (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

LIFMIOR 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA FIOLCIE - EU/1/16/1165/002-004

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LIFMIOR 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA STRZYKAWCE - EU/1/16/1165/002-004

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do leku LIFMIOR
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM - (Ampułkostrzykawka 25 mg) -
EU/1/16/1165/005-007

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIFMIOR 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka leku LIFMIOR zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku LIFMIOR:

sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki

4 gaziki nasączone alkoholem

8 ampułkostrzykawk

8 gazików nasączonych alkoholem

24 ampułkostrzykawki

24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:

Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

Wstrzykiwać powoli, pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

LIFMIOR 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE – (Ampulkostrzykawka 25 mg) - EU/1/16/1165/005-007

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LIFMIOR 25 mg do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA, PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

25 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM - (Ampułkostrzykawka 50 mg) -
EU/1/16/1165/008-010

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIFMIOR 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka leku LIFMIOR zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku LIFMIOR:
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2 ampułkostrzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułkostrzykawki
4 gaziki nasączone alkoholem

12 ampułkostrzykawk
12 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:

Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

Wstrzykiwać powoli, pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

LIFMIOR 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE – (Ampulkostrzykawka 50 mg) - EU/1/16/1165/008-010

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LIFMIOR 50 mg do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA, PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - (Wstrzykiwacz 50 mg) - EU/1/16/1165/011-013

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIFMIOR 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz leku LIFMIOR zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku LIFMIOR:

sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednoczasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (MYCLIC)

2 wstrzykiwacze MYCLIC
2 gaziki nasączone alkoholem

4 wstrzykiwacze MYCLIC
4 gaziki nasączone alkoholem

12 wstrzykiwaczy MYCLIC
12 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB LECZENIA I PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Zalecenie dotyczące wstrzykiwań:

Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. GŁÓWNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

LIFMIOR 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA WSTRZYKIWACZU – (Wstrzykiwacz 50 mg) - EU/1/16/1165/011-013

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LIFMIOR 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/1 ml

6. INNE

Wstrzykiwacz MYCLIC

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM - (Do stosowania u dzieci) - EU/1/16/1165/001****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LIFMIOR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka leku LIFMIOR zawiera 10 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku LIFMIOR:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem
4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
4 nasadki na fiolkę
8 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

Fiolka 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniejszą. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami lekarza.

Każda fiolka powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu leku LIFMIOR (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA, NUMER DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1165/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

LIFMIOR 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCIE – (Do stosowania u dzieci) - EU/1/16/1165/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LIFMIOR 10 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA STRZYKAWCE – (Do stosowania u dzieci) - EU/1/16/1165/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do leku LIFMIOR
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

LIFMIOR 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Etanercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed w trakcie leczenia lekiem LIFMIOR.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR
3. Jak stosować lek LIFMIOR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LIFMIOR
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR (patrz na odwrocie strony)

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje

LIFMIOR jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek LIFMIOR powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) LIFMIOR może być stosowany w leczeniu:

reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **luszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **luszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów LIFMIOR jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. LIFMIOR może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. LIFMIOR stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek LIFMIOR może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), LIFMIOR może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek LIFMIOR wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
 - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
 - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR

Kiedy nie stosować leku LIFMIOR

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.

- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku LIFMIOR.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem LIFMIOR. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem LIFMIOR, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem LIFMIOR może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek LIFMIOR.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku LIFMIOR.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem LIFMIOR jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku LIFMIOR należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
Dzieci i dorośli przyjmujący LIFMIOR mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali LIFMIOR lub inne leki działające w ten sam sposób jak LIFMIOR, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
U niektórych pacjentów otrzymujących lek LIFMIOR wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku LIFMIOR, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku LIFMIOR nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.

- **Ziarniniakowatość Wegenera:** LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku LIFMIOR.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR. W trakcie stosowania leku LIFMIOR, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit:** U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek skurcze i ból brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku LIFMIOR u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczykowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczyką.

LIFMIOR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku LIFMIOR z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

LIFMIOR należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek LIFMIOR, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku LIFMIOR ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym pracownikom opieki zdrowotnej o stosowaniu leku LIFMIOR w trakcie ciąży (więcej informacji, patrz punkt 2 „Szczepienia”).

Pacjentki stosujące lek LIFMIOR nie powinny karmić piersią, ponieważ lek LIFMIOR przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku LIFMIOR na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek LIFMIOR

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku LIFMIOR.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartralia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku LIFMIOR.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem LIFMIOR i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku LIFMIOR nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku LIFMIOR wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku LIFMIOR nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek LIFMIOR podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek LIFMIOR może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku LIFMIOR znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”.** Roztworu leku LIFMIOR nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować LIFMIOR.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LIFMIOR

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku LIFMIOR (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku LIFMIOR

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku LIFMIOR

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek LIFMIOR, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca lub nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany na ciele, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to poważne przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku LIFMIOR obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):
zakażenia (w tym przebiegnię, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilów (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczyńoruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):

ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidozę); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórą).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LIFMIOR

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, LIFMIOR może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy LIFMIOR wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Po przygotowaniu roztworu LIFMIOR zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LIFMIOR

Substancją czynną leku LIFMIOR jest etanercept. Każda fiolka leku LIFMIOR 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:

Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LIFMIOR i co zawiera opakowanie

Lek LIFMIOR 25 mg dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4, 8 lub 24 fiolki do jednorazowego użycia, 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4, 8 lub 24 igły, 4, 8 lub 24 nasady na fiolkę i 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Magyarország

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharm 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

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku LIFMIOR przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. **Dodawanie rozpuszczalnika**
- e. **Pobieranie roztworu leku LIFMIOR z fiolki**
- f. **Umieszczenie igły w strzykawce**
- g. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- h. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR**
- i. **Postępowanie z pozostałościami**

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku LIFMIOR. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięcia leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku LIFMIOR przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.

fiolka z lekiem LIFMIOR

1 ampulkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)

1 igła

1 nasadka na fiolkę

2 gaziki nasączone alkoholem

- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku LIFMIOR przeznaczonej do wstrzyknięcia

- Wyjąć zawartość tacki.

- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem LIFMIOR (patrz Rysunek 1). **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego uszczelnienia nałożonego na szyjkę fiolki.

Rysunek 1.

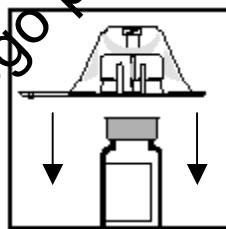


- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem LIFMIOR. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek LIFMIOR, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby koniec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę **SZTYWNO PROSTO W DÓŁ** aż do momentu, gdy pacjent poczuje, że kołec przebił korek fiolki **I POCZUJE IŁYSZY, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kołec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2.

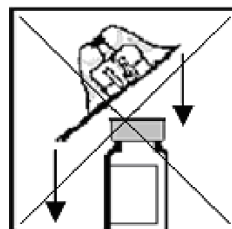


Rysunek 3.



PRAWDŁOWO

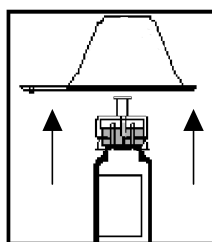
Rysunek 4.



NIEPRAWDŁOWO

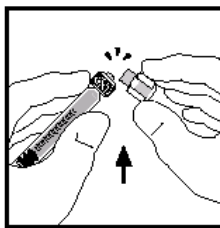
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



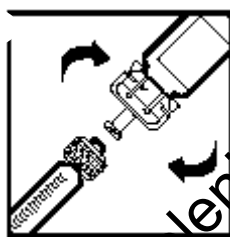
- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki drugą ręką, oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6.



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką, należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

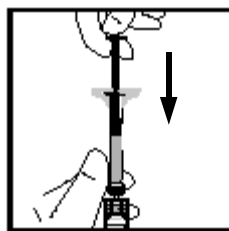
Rysunek 7.



d. Dodawanie rozpuszczalnika

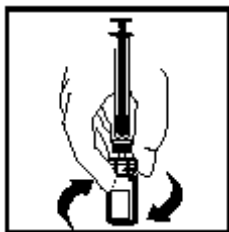
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni, należy **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 8).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku LIFMIOR, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8.



Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku LIFMIOR, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

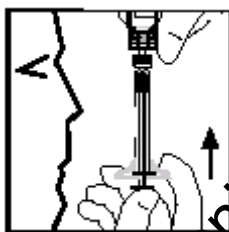
Rysunek 9.



e. Pobieranie roztworu leku LIFMIOR z fiolki

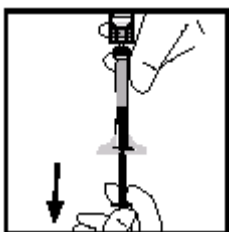
- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Weisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

Rysunek 10.



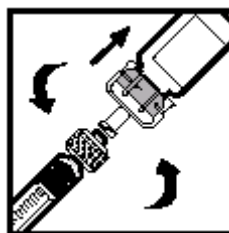
- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza. Po pobraniu leku LIFMIOR z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następną czynność.

Rysunek 11.



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół, należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12.



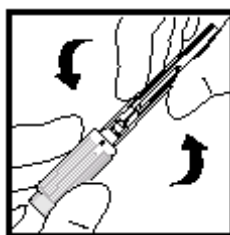
- Należy umieścić napelnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne.)

f. Umieszczenie igły w strzykawce

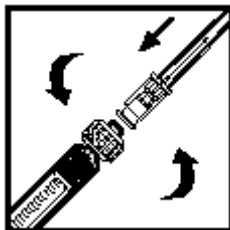
- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku w celu zachowania sterylności.
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą rękę należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół, aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



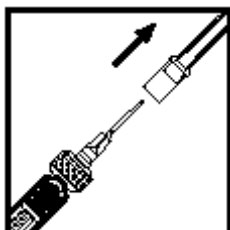
- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy złamać krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



- Pełnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 15). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 15.



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu, gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

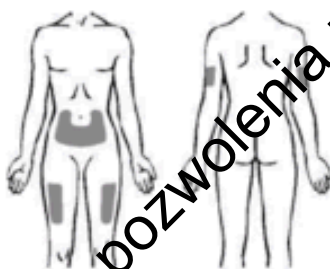
Rysunek 16.



g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku LIFMIOR obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17.



- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

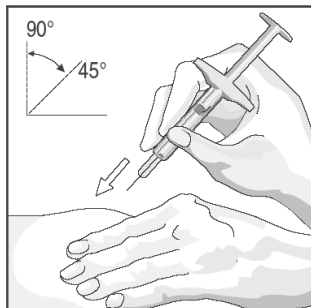
h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR

Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku LIFMIOR. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.

- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19).

Rysunek 19.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przyłożyć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

i. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużyta igła i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek LIFMIOR.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

LIFMIOR 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce LIFMIOR 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce Etanercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem LIFMIOR.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR
3. Jak stosować lek LIFMIOR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LIFMIOR
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR (patrz na odwrocie strony)

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje

LIFMIOR jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek LIFMIOR powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) LIFMIOR może być stosowany w leczeniu:

reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów LIFMIOR jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. LIFMIOR może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. LIFMIOR stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia

stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek LIFMIOR może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), LIFMIOR może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek LIFMIOR wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
 - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
 - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR

Kiedy nie stosować leku LIFMIOR

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.

- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku LIFMIOR.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem LIFMIOR. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem LIFMIOR, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem LIFMIOR może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek LIFMIOR.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, wawienie lub bledosc, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku LIFMIOR.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem LIFMIOR jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku LIFMIOR należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący LIFMIOR mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu. U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali LIFMIOR lub inne leki działające w ten sam sposób jak LIFMIOR, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu. U niektórych pacjentów otrzymujących lek LIFMIOR wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku LIFMIOR, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzaną nadwrażliwością

(uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku LIFMIOR skontaktować się z lekarzem.

- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku LIFMIOR nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowość Wegenera:** LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku LIFMIOR.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR. W trakcie stosowania leku LIFMIOR, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit:** U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku LIFMIOR u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

LIFMIOR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku LIFMIOR z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

LIFMIOR należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek LIFMIOR, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku LIFMIOR ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym pracownikom opieki zdrowotnej o stosowaniu leku LIFMIOR w trakcie ciąży (więcej informacji, patrz punkt 2 „Szczepienia”).

Pacjentki stosujące lek LIFMIOR nie powinny karmić piersią, ponieważ lek LIFMIOR przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku LIFMIOR na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek LIFMIOR

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku LIFMIOR.

Lek LIFMIOR w ampułkostrzykawce dostępny jest w dwóch mocach: 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz ośiowa spondyloartropatia, w tym zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku LIFMIOR.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem LIFMIOR i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku LIFMIOR nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku LIFMIOR (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku LIFMIOR wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku LIFMIOR nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek LIFMIOR podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek LIFMIOR może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu wstrzykiwania leku LIFMIOR znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”. Roztworu leku LIFMIOR nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować LIFMIOR.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LIFMIOR

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku LIFMIOR (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku LIFMIOR

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku LIFMIOR

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dających wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek LIFMIOR, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku LIFMIOR obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10): zakażenia (w tym przebiegienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10): reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilów (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki

(obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często).

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często).
- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórą).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Jak przechowywać lek LIFMIOR

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułkostrzykawce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu strzykawki z lodówki należy **począkać około 15 - 30 minut, aby roztwór leku LIFMIOR w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać jej w ładu inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku LIFMIOR.

LIFMIOR może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy LIFMIOR wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku LIFMIOR jest prawidłowy. Nie stosować leku jeżeli roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LIFMIOR

25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Substancją czynną leku LIFMIOR jest etanercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu zawierającego 25 mg etanerceptu.

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Substancją czynną leku LIFMIOR jest etanercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 1,0 ml roztworu zawierającego 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LIFMIOR i co zawiera opakowanie

25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Lek LIFMIOR dostępny jest w postaci ampułkostrzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowego roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Każde opakowanie leku zawiera 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Lek LIFMIOR dostępny jest w postaci ampułkostrzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowego roztwór do wstrzykiwań. Każde opakowanie leku zawiera 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawki i 2, 4 lub 12 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 817600

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.А.Д., Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 606 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie

Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR

Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku LIFMIOR. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku LIFMIOR przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

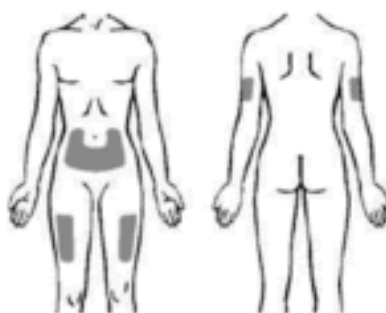
Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

1. Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
2. Należy wyjąć pudełko zawierające ampułkostrzykawki z lodówki i umieścić je na płaskiej powierzchni. Zaczynając od jednego z górnych rogów, zdjąć papierową osłonę z górnej części i z boków tacy. Wyjąć jedną ampułkostrzykawkę i jeden gazik nasączony alkoholem i umieścić je na płaskiej powierzchni. Nie należy potrząsać ampułkostrzykawką zawierającą lek LIFMIOR. Założyć z powrotem papierową osłonę na tacę i włożyć pudełko zawierające pozostałe ampułkostrzykawki z powrotem do lodówki. Należy przeczytać punkt 5. ulotki, aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku LIFMIOR. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku LIFMIOR, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą, w celu uzyskania dalszych instrukcji.
3. **Należy odczekać od 15 do 30 minut, aby roztwór leku LIFMIOR w strzykawkę osiągnął temperaturę pokojową. NIE zdejmować osłonki igły, podczas gdy LIFMIOR osiąga temperaturę pokojową.** Poczekanie na osiągnięcie temperatury pokojowej przez roztwór, może sprawić, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Leku LIFMIOR nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence mikrofalowej lub gotącej wodzie).
4. Należy przygotować inne rzeczy potrzebne do wstrzyknięcia. Są to gazik nasączony alkoholem, bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.
5. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
6. Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawkę. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku LIFMIOR jest prawidłowy. Nie stosować leku jeżeli roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

1. Zalecane trzy miejsca wstrzyknąć leku LIFMIOR w ampułkostrzykawkę obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 1). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 1.



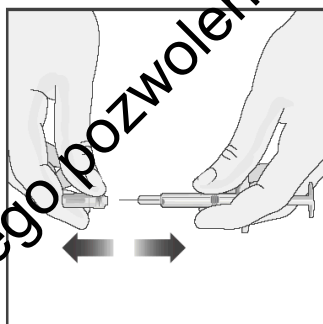
2. Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (Zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć może być pomocne.)
3. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR

1. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku LIFMIOR. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
2. Należy podnieść ampułkostrzykawkę z powierzchni, na której leży. Usunąć osłonkę igły poprzez mocne wyciągnięcie jej ze strzykawki (patrz Rysunek 2). **Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać osłonki ani przekręcać nią podczas jej usuwania.**

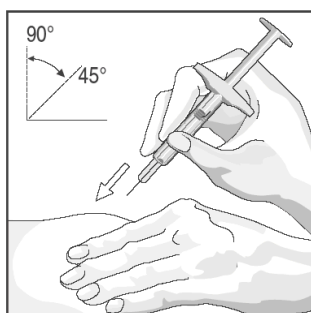
Po usunięciu osłonki igły na końcu igły może znajdować się kropla płynu; jest to normalne. Nie należy dotykać igły ani pozwolić, aby dotknęła żadnej innej powierzchni. Nie należy dotykać ani naciskać tłoka, gdyż mogłoby to spowodować wyciek płynu.

Rysunek 2.



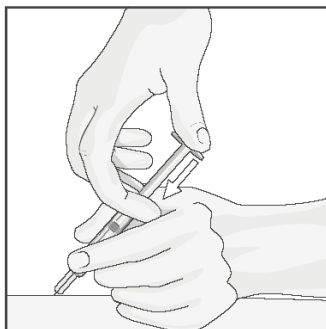
3. Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
4. Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 3). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 3.



5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 4).

Rysunek 4.



6. Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić niewielkie krwawienie. Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby można je obandażować.

Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

- Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **NIGDY** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużyta igła i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek LIOPIOR.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

LIFMIOR 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Etanercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed w trakcie leczenia lekiem LIFMIOR.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR
3. Jak stosować lek LIFMIOR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LIFMIOR
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku LIFMIOR (patrz na odwrocie strony)

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje

LIFMIOR jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek LIFMIOR powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) LIFMIOR może być stosowany w leczeniu:

reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **luszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **luszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów LIFMIOR jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. LIFMIOR może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. LIFMIOR stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek LIFMIOR może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), LIFMIOR może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek LIFMIOR wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
 - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
 - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR

Kiedy nie stosować leku LIFMIOR

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR należy omówić to z lekarzem.

Reakcje alergiczne: W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.

- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku LIFMIOR.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem LIFMIOR. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem LIFMIOR, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem LIFMIOR może powodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek LIFMIOR.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, wawienie lub bledosc, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku LIFMIOR.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem LIFMIOR jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku LIFMIOR należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący LIFMIOR mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu. U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali LIFMIOR lub inne leki działające w ten sam sposób jak LIFMIOR, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu. U niektórych pacjentów otrzymujących lek LIFMIOR wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku LIFMIOR, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzaną nadwrażliwością

(uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku LIFMIOR skontaktować się z lekarzem.

- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku LIFMIOR nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowość Wegenera:** LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku LIFMIOR.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR. W trakcie stosowania leku LIFMIOR, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit:** U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku LIFMIOR u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

LIFMIOR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku LIFMIOR z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

LIFMIOR należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek LIFMIOR, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku LIFMIOR ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym pracownikom opieki zdrowotnej o stosowaniu leku LIFMIOR w trakcie ciąży (więcej informacji, patrz punkt 2 „Szczepienia”).

Pacjentki stosujące lek LIFMIOR nie powinny karmić piersią, ponieważ lek LIFMIOR przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku LIFMIOR na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek LIFMIOR

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku LIFMIOR.

Przepisana przez lekarza dawka leku LIFMIOR to 50 mg. Do dawkowania 25 mg dostępna jest dawka 25 mg leku LIFMIOR.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku LIFMIOR.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem LIFMIOR i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku LIFMIOR nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku LIFMIOR (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku LIFMIOR wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku LIFMIOR nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek LIFMIOR podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek LIFMIOR może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Szczegółowa instrukcja dotycząca wstrzykiwania leku LIFMIOR we wstrzykiwaczu znajduje się w punkcie 7 „Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku LIFMIOR”. Roztworu leku LIFMIOR nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować LIFMIOR.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LIFMIOR

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku LIFMIOR (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku LIFMIOR

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku LIFMIOR

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.

- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek LIFMIOR, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub bledność.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku LIFMIOR obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Barwno często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała

liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilów (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często).

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica, nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, bóle stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często).
- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona w podstawie dostępnych danych):
rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórą).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LIFMIOR

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na wstrzykiwaczu MYCLIC po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki **należy poczekać około 15-30 minut, aby roztwór leku LIFMIOR we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku LIFMIOR.

LIFMIOR może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy LIFMIOR wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku LIFMIOR jest prawidłowy. Nie stosować leku jeżeli roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LIFMIOR

Substancją czynną leku LIFMIOR jest etanercept. Każdy wstrzykiwacz MYCLIC zawiera 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LIFMIOR i co zawiera opakowanie

Lek LIFMIOR dostępny jest w postaci wstrzykiwacza (MYCLIC) zawierającego roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Wstrzykiwacz MYCLIC zawiera przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego roztwór do wstrzykiwań. Każde opakowanie zawiera 2, 4 lub 12 wstrzykiwaczy i 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Unizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 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

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

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 Latvija
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

7. Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku LIFMIOR

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie

Etap 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku LIFMIOR

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR

Etap 4: Postępowanie ze zużytym wstrzykiwaczem MYCLIC

Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób wstrzykiwania leku LIFMIOR we wstrzykiwacz MYCLIC. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub pielęgniarka udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania leku. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy właściwie użyć wstrzykiwacza MYCLIC. W razie pytań dotyczących sposobu wstrzykiwania należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Rysunek 1.

Wstrzykiwacz MYCLIC

Zielony przycisk aktywujący



Etap 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku LIFMIOR

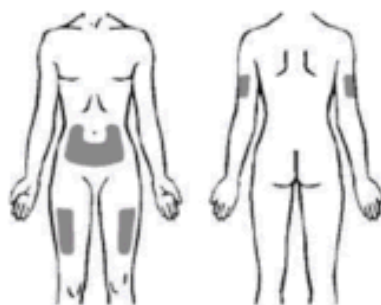
1. Należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
2. Wszystkie przedmioty potrzebne do wstrzyknięcia należy umieścić na wybranej powierzchni:
 - a. Jeden wstrzykiwacz MYCLIC i jeden gazik nasączony alkoholem (wyjąć z pudełka zawierającego wstrzykiwacze przechowywanego w lodówce). Nie należy potrząsać wstrzykiwaczem.
 - b. Jeden bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.
3. **Należy sprawdzić termin ważności (miesiąc/rok) na wstrzykiwaczu.** Jeśli termin upłynął, nie używać wstrzykiwacza i skontaktować się z farmaceutą.
4. W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrazowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku LIFMIOR jest prawidłowy. Nie stosować leku jeżeli roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.
5. **Nie zdejmując białej osłonki igły należy poczekać około 15-30 minut**, aby roztwór leku LIFMIOR we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową. To może sprawić, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. **Wstrzykiwacz należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

Czekając, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową, należy przeczytać „Etap 2” (patrz poniżej) i wybrać miejsce wstrzyknięcia.

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek 2)

1. Zalecane miejsce wstrzyknięcia leku LIFMIOR to przednia powierzchnia ud. Lek można również wstrzykiwać w brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, do wstrzyknięcia można wykorzystać zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia.

Rysunek 2.



2. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).

3. Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR

1. Czekać około 15-30 minut, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową, należy umyć ręce mydłem i wodą.
2. Gazikiem nasączonym alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku LIFMIOR i poczekać aż wyschnie. Nie dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
3. Należy podnieść wstrzykiwacz i zdjąć białą osłonkę igły poprzez ściągnięcie jej ze wstrzykiwacza (patrz Rysunek 3). Aby uniknąć uszkodzenia igły we wstrzykiwaczu, nie należy zginać białej osłonki podczas jej zdejmowania, ani ponownie umieszczać jej na wstrzykiwaczu. Po zdjęciu osłonki igły widać fioletową osłonkę zabezpieczającą igłę, lekko wystającą z końcówki wstrzykiwacza. Do czasu aktywacji wstrzykiwacza igła pozostanie osłonięta w jego wnętrzu. W przypadku upuszczenia wstrzykiwacza po zdjęciu osłonki igły nie należy go używać.

Rysunek 3.



4. Lekkie ściśnięcie skóry wokół miejsca wstrzyknięcia pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym w jednej ręce może ułatwić zrobienie wstrzyknięcia.
5. Ustawić wstrzykiwacz pod kątem prostym (90°) do miejsca wstrzyknięcia. **Przycisnąć wstrzykiwacz do skóry otwartym końcem**, tak aby osłonka zabezpieczająca igłę została wciśnięta w całości do wnętrza wstrzykiwacza. Na skórze będzie widoczne lekkie wgłębienie (patrz Rysunek 4). Wstrzykiwacz można aktywować tylko wtedy, gdy osłonka igły jest wciśnięta w całości do wnętrza wstrzykiwacza.

Rysunek 4.



6. Przyciskając **mocno** wstrzykiwacz do skóry, żeby osłonka igły znajdowała się w całości wewnątrz wstrzykiwacza, należy **nacisnąć** kciukiem **środkową część zielonego przycisku** znajdującego się na górze wstrzykiwacza w celu rozpoczęcia wstrzyknięcia (patrz Rysunek 5). Po naciśnięciu środkowej części przycisku będzie słychać kliknięcie. Należy **mocno przyciskać wstrzykiwacz do skóry do czasu usłyszenia drugiego kliknięcia** lub przez 10 sekund po pierwszym kliknięciu (zależnie co nastąpi wcześniej).

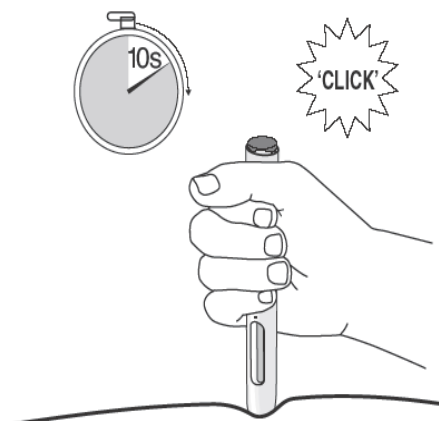
Uwaga – jeśli nie uda się rozpocząć wstrzyknięcia według podanego opisu, należy mocniej przycisnąć wstrzykiwacz do skóry i jeszcze raz nacisnąć zielony przycisk.

Rysunek 5.

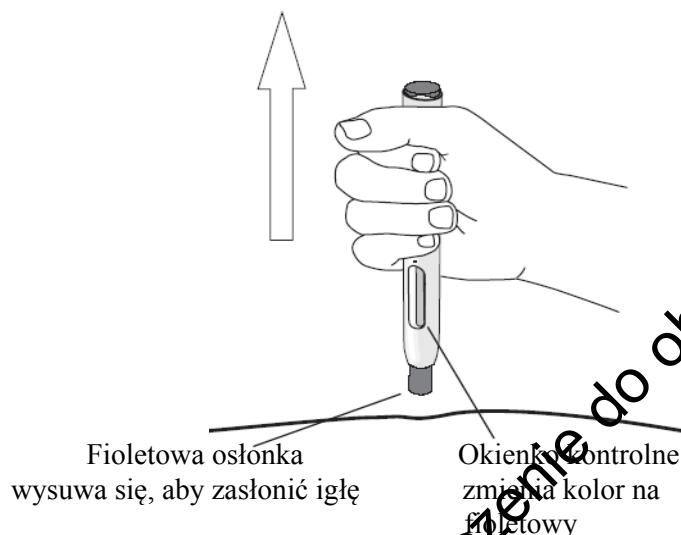


7. Po usłyszeniu drugiego kliknięcia (lub, jeżeli nie było słychać drugiego kliknięcia, po upływie 10 sekund), wstrzyknięcie jest zakończone (patrz Rysunek 6). Można teraz odsunąć wstrzykiwacz od powierzchni skóry (patrz Rysunek 7). Po odsunięciu wstrzykiwacza fioletowa osłonka zabezpieczająca igłę wysunie się automatycznie, aby zasłonić igłę.

Rysunek 6.

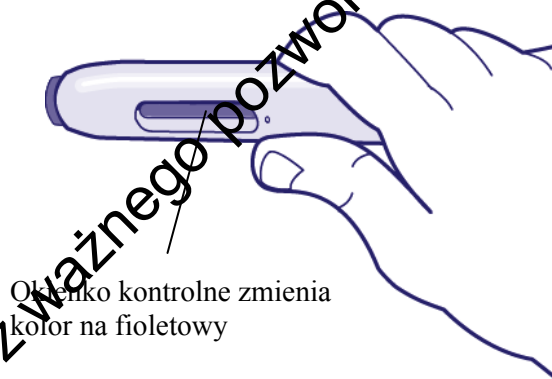


Rysunek 7.



8. Okienko kontrolne wstrzykiwacza powinno być teraz całkowicie fioletowe, co potwierdza prawidłowe wykonanie wstrzyknięcia dawki leku (patrz Rysunek 8). Jeżeli okienko nie jest całkowicie fioletowe, należy skontaktować się z pielęgniarką lub farmaceutą, ponieważ dawka leku mogła zostać nie wstrzyknięta w całości. Nie należy ponownie stosować tego wstrzykiwacza, ani nie należy stosować innego wstrzykiwacza bez zgody pielęgniarki lub farmaceuty.

Rysunek 8.



9. Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia wystąpi krwawienie należy na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia.

Etap 4: Postępowanie ze użytym wstrzykiwaczem MYCLIC

Wstrzykiwacz jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku - nigdy nie wolno ponownie go używać. Zużytego wstrzykiwacza należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. Nie należy ponownie zakładać osłonek na wstrzykiwacz.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek LIFMIOR.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

LIFMIOR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci Etanercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem LIFMIOR.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR
3. Jak stosować lek LIFMIOR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LIFMIOR
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR (patrz na odwrocie strony)

1. Co to jest LIFMIOR i w jakim celu się go stosuje

LIFMIOR jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek LIFMIOR powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

Lek LIFMIOR wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
 - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
 - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.

- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LIFMIOR

Kiedy nie stosować leku LIFMIOR

- jeśli dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia u dziecka reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku LIFMIOR.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIFMIOR, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem LIFMIOR. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli dziecko choruje lub kiedykolwiek chorowało na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez dziecko terapii lekiem LIFMIOR, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia

wątroby typu B leczenie lekiem LIFMIOR może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek LIFMIOR.

- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem LIFMIOR w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku LIFMIOR.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem LIFMIOR jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku LIFMIOR.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku LIFMIOR należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi) u dziecka, albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
Dzieci i dorośli przyjmujący LIFMIOR mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali LIFMIOR lub inne leki działające w ten sam sposób jak LIFMIOR, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
U niektórych pacjentów otrzymujących lek LIFMIOR wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku LIFMIOR, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Lek LIFMIOR nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u dziecka problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** LIFMIOR nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku LIFMIOR.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem LIFMIOR. W trakcie stosowania leku LIFMIOR, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem przez dziecko jakiegokolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit:** U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących LIFMIOR zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo nie należy stosować leku LIFMIOR u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku

poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

LIFMIOR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku LIFMIOR z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

LIFMIOR należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek LIFMIOR, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku LIFMIOR ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży LIFMIOR. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym pracownikom opieki zdrowotnej o stosowaniu leku LIFMIOR w trakcie ciąży (więcej informacji, patrz punkt 2 „Szczepienia”).

Pacjentki stosujące lek LIFMIOR nie powinny karmić piersią, ponieważ lek LIFMIOR przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku LIFMIOR na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek LIFMIOR

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku LIFMIOR.

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

Fiolka 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniejszą. Każda fiolka powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia

stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku LIFMIOR wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku LIFMIOR nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek LIFMIOR podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek LIFMIOR może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku LIFMIOR znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR”.** Roztworu leku LIFMIOR nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować LIFMIOR.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LIFMIOR

Jeżeli zastosuje się większą dawkę leku LIFMIOR (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku LIFMIOR

W przypadku pominięcia dawki leku u dziecka, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli opiekun przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy podawać dziecku podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku LIFMIOR

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku LIFMIOR. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagle zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek LIFMIOR, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub bledność.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu taczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się z dzieckiem do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku LIFMIOR obejmują następujące działania, które zostały podsumowane według zmniejszającej się częstości.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):

zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

Często (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):

reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilów (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i ścian dróg oddechowych); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak wzdęcie, zgrzybiałość, zapalenie nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwona lub różowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często).
- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skóry i mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórą).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LIFMIOR

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, LIFMIOR może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli LIFMIOR nie zostanie użyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, której należy LIFMIOR wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki). Ta nowa data ważności nie powinna przekraczać daty ważności podanej na pudełku.

Po przygotowaniu roztworu LIFMIOR zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LIFMIOR

Substancją czynną leku LIFMIOR jest etanercept. Każda fiolka leku LIFMIOR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci zawiera 10 mg etanerceptu. Po przygotowaniu roztwór zawiera 10 mg/ml etanerceptu.

Pozostałe składniki to:

Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LIFMIOR i co zawiera opakowanie

Lek LIFMIOR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4 fiolki, 4 ampułkostrzykawkę z wodą do wstrzykiwań, 4 igły, 4 nasadki na fiolkę i 8 gazików nasączonych alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 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

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

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 Latvija
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku LIFMIOR

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku LIFMIOR przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. **Dodawanie rozpuszczalnika**
- e. **Pobieranie roztworu leku LIFMIOR z fiołki**
- f. **Umieszczenie igły w strzykawce**
- g. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- h. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR**
- i. **Postępowanie z pozostałościami**

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku LIFMIOR. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz pediatra lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli opiekunowi dziecka informacji dotyczących techniki wstrzykiwania leku oraz ilości leku, którą należy podać dziecku. Opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku dziecku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku LIFMIOR przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami. W celu zapoznania się z instrukcją jak przechowywać lek LIFMIOR należy przeczytać punkt 5.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.

- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.

1 fiolka z lekiem LIFMIOR

1 ampulkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)

1 igła

1 nasadka na fiolkę

2 gaziki nasączone alkoholem

- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku LIFMIOR przeznaczonej do wstrzyknięcia

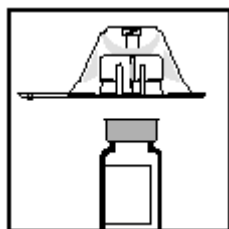
- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem LIFMIOR (patrz Rysunek 1). **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego uszczelnienia nałożonego na szyjkę fiolki.

Rysunek 1.

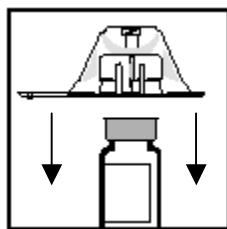


- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem LIFMIOR. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek LIFMIOR, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kołec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę **SZTYWNO PROSTO W DÓŁ** aż do momentu, gdy pacjent poczuje, że kołec przebił korek fiolki **I POCZUJE I USŁYSZY, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST WCIŚNIONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kołec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2.

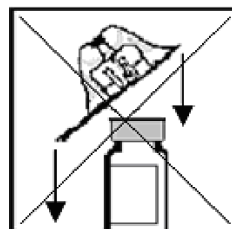


Rysunek 3.



PRAWIDŁOWO

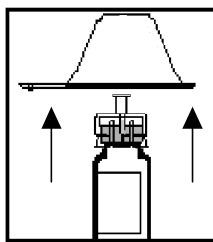
Rysunek 4.



NIEPRAWIDŁOWO

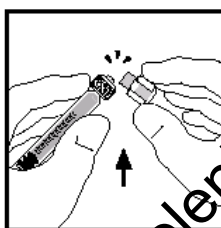
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



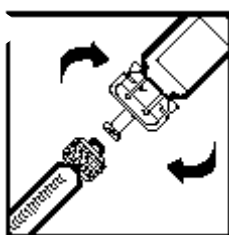
- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki drugą ręką, oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6.



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja pomiędzy końcówką strzykawki a otoczką jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

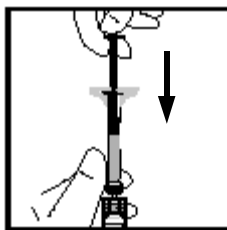
Rysunek 7.



4. Dodawanie rozpuszczalnika

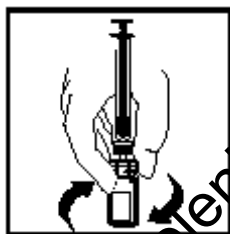
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni należy **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 8).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku LIFMIOR, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8.



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku LIFMIOR, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

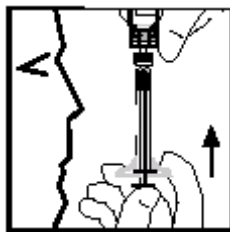
Rysunek 9.



e. Pobieranie roztworu leku LIFMIOR z fiolki

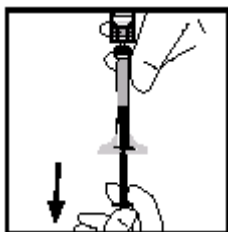
- Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego powinien udzielić opiekunowi dziecka informacji dotyczących prawidłowej ilości roztworu, którą należy pobrać z fiolki. Jeżeli lekarz nie udzielił takich informacji, należy się z nim skontaktować.
- Trzymając nadal strzykawkę połączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowaną do dołu na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

Rysunek 10.



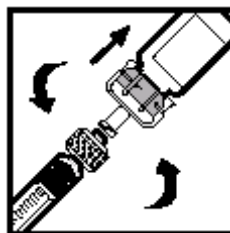
Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza. Po pobraniu leku LIFMIOR z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następne czynności.

Rysunek 11.



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12.

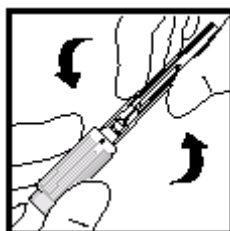


- Należy umieścić napelnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

f. Umieszczenie igły w strzykawce

- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku w celu zachowania sterylności.
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przetrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą ręką należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.

Igła pozostanie w długiej części opakowania.

Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.

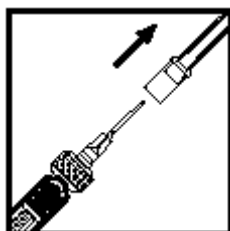
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



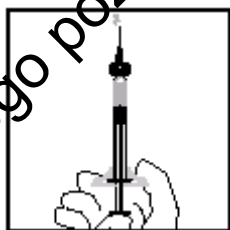
- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 15). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 15.



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu, gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

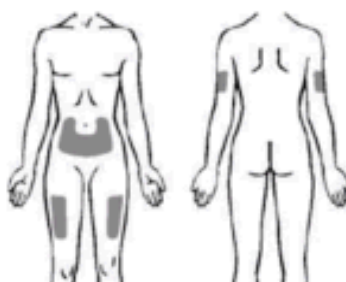
Rysunek 16.



g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku LIFMIOR obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17.

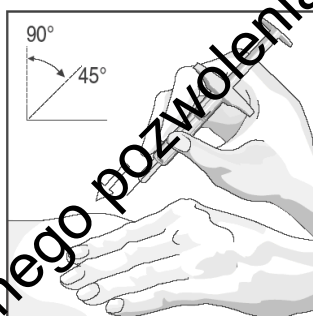


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku LIFMIOR

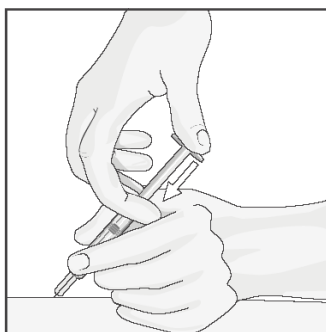
- Za pomocą nowego gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku LIFMIOR. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19).

Rysunek 19.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.

- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

i. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek LIFMIOR.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu