

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIFMIOR 25 mg pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 25 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH₂ e CH₃ mas não a região CH₁ da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. A atividade específica do etanercept é de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco. O solvente é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite Reumatoide

LIFMIOR em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

LIFMIOR pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

LIFMIOR está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O LIFMIOR isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

O LIFMIOR não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O LIFMIOR demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária, ou com contraindicação, ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas, incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LIFMIOR deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com LIFMIOR devem receber o Cartão de Alerta do Doente.

LIFMIOR está disponível nas dosagens de 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A posologia recomendada é de 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A posologia recomendada é de 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A posologia recomendada de LIFMIOR é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com LIFMIOR deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com LIFMIOR, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepática

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injeções pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de revisão de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com LIFMIOR, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

LIFMIOR é administrado por injeção subcutânea. LIFMIOR pó para solução deve ser reconstituído em 1 ml de solvente antes da administração (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de LIFMIOR.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com LIFMIOR não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registados (descritos) na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com LIFMIOR, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de LIFMIOR (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com LIFMIOR devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de LIFMIOR deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do LIFMIOR em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com LIFMIOR.

Antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente a tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no cartão de alerta do doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste cutâneo tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com LIFMIOR não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose

latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o LIFMIOR, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com LIFMIOR deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com LIFMIOR.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o LIFMIOR. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infeção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de LIFMIOR a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infeção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infeção por VHB, o LIFMIOR deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com LIFMIOR. LIFMIOR deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de LIFMIOR e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infeções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de LIFMIOR e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda a utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do LIFMIOR. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infeção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efectoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com LIFMIOR e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancro da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica $\leq$ 18 anos de idade) incluindo o LIFMIOR, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancro da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com LIFMIOR casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam LIFMIOR comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o LIFMIOR. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes tratados com LIFMIOR. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4ª semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com LIFMIOR. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com LIFMIOR pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com LIFMIOR. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com LIFMIOR que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infeções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com LIFMIOR. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com LIFMIOR (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com LIFMIOR em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de LIFMIOR a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de LIFMIOR e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de LIFMIOR, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com LIFMIOR e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de LIFMIOR em associação com outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de LIFMIOR em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve LIFMIOR a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com LIFMIOR. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de LIFMIOR no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com LIFMIOR.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam LIFMIOR ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o LIFMIOR não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam LIFMIOR foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o LIFMIOR não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o LIFMIOR em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com LIFMIOR, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o LIFMIOR seja eficaz no tratamento da granulomatose de Wegener. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com LIFMIOR do que no grupo de controlo. O LIFMIOR não está recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de LIFMIOR, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que recebem LIFMIOR em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infeções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com LIFMIOR (ver Vacinação, acima).

Doença inflamatória do intestino (DII) e uveíte em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ)

Foram notificados casos de DII e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves quando comparados com doentes tratados apenas com LIFMIOR ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com LIFMIOR (ver secções 4.4 e 4.8). A associação LIFMIOR e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o LIFMIOR, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com LIFMIOR ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o LIFMIOR foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com LIFMIOR nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos da gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=1497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com LIFMIOR durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infeção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de LIFMIOR administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos à amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Uma vez que as imunoglobulinas, tal como muitos medicamentos, podem ser excretadas no leite materno, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com LIFMIOR, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, comichão, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infeções (tais como infeções respiratórias superiores, bronquite, infeções da bexiga e infeções da pele), reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, comichão e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a LIFMIOR. Os antagonistas do TNF, tal como o LIFMIOR, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infeção e cancro. As infeções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com LIFMIOR. As notificações incluíram infeções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de LIFMIOR, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Foram incluídas notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplásica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de LIFMIOR. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabular das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos em adultos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitose hematófaga (síndrome de ativação macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver "Afeções dos tecidos)	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
		cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	anticitoplasma de neutrófilos)	broncospasmo), sarcoidose		
Doenças do sistema nervoso				Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia demielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Querite e esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimmune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com LIFMIOR durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com LIFMIOR em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com LIFMIOR. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancro da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com LIFMIOR, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfoma - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com LIFMIOR tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com LIFMIOR não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoríase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com LIFMIOR apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR durante 48 meses. Estas incluíram abscesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com LIFMIOR isolado, metotrexato isolado ou LIFMIOR em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de LIFMIOR com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com LIFMIOR foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fascite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abscesso. Nos ensaios com dupla avaliação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de LIFMIOR foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com LIFMIOR em doentes com outras situações clínicas (por ex. diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infeções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com LIFMIOR pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infeções oportunistas em associação com LIFMIOR incluindo infeções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infeções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com LIFMIOR. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infeções oportunistas em todo o mundo foram de infeções fúngicas invasivas. As infeções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infeções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infeções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infeções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergíase (ver secção 4.4).

Anticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com LIFMIOR (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com LIFMIOR que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o LIFMIOR no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infeções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com LIFMIOR e anacinra comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infeções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infecção enquanto tomaram LIFMIOR durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infecções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com LIFMIOR em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com LIFMIOR durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil, foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Foram notificados casos, pós-comercialização de doença inflamatória do intestino e urticária em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reação adversa após o recomeço da terapêutica (ver secção 4.4).

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice 1**.

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos secundários. Não há antídoto conhecido para o LIFMIOR.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α),
Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem

naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotóxina existem predominantemente como homotrímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Recetores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os recetores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus recetores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um recetor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, um estudo em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do LIFMIOR foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com LIFMIOR as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0.01$ LIFMIOR vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram LIFMIOR atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar LIFMIOR, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O LIFMIOR foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com LIFMIOR, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

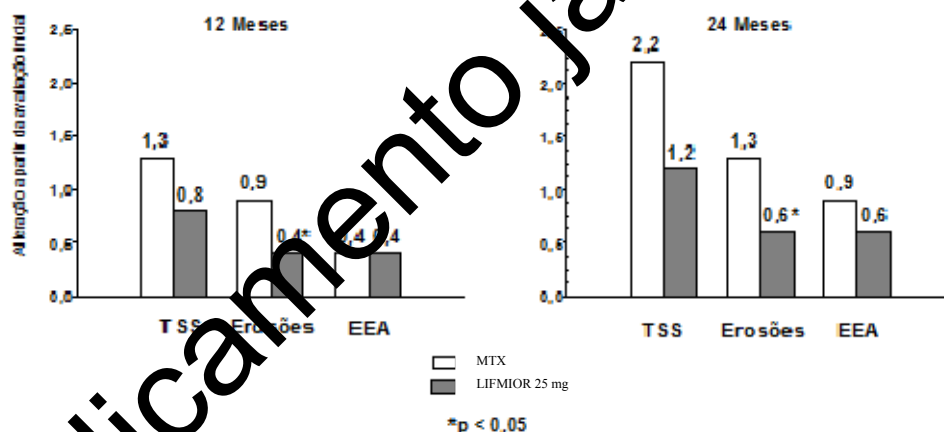
Após a interrupção de LIFMIOR, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com LIFMIOR após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram LIFMIOR sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas

respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com LIFMIOR sem interrupção.

A eficácia do LIFMIOR foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o LIFMIOR 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com LIFMIOR 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de LIFMIOR teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. LIFMIOR 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TSS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o LIFMIOR 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com LIFMIOR isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de LIFMIOR e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com LIFMIOR em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24ª e 52ª semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com

LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexato (n = 231)
Respostas ACR^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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,2 ^{†,φ}
Pontuação na 52 ^a semana ^b	3,0	3,0	2,7 ^{†,φ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52 ^a semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.

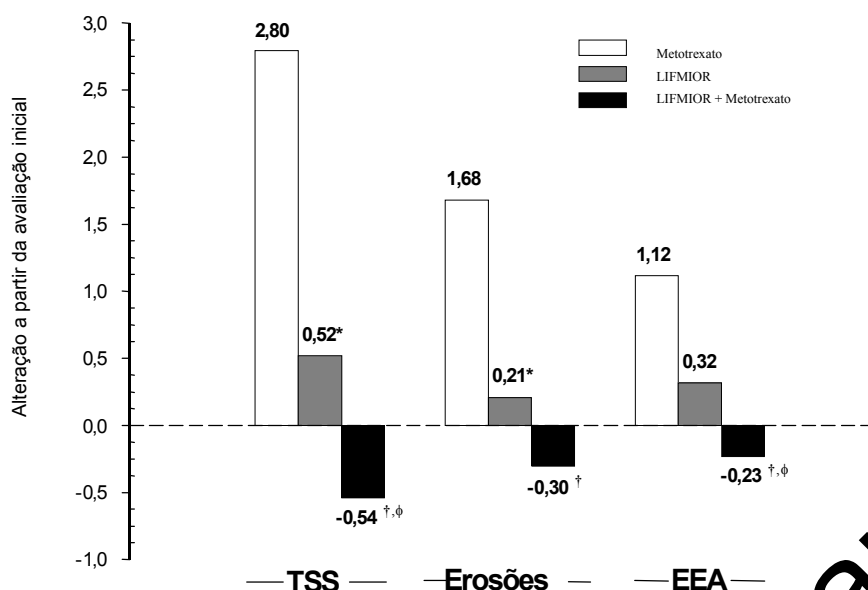
b: Os valores de DAS são médias.

c: Remissão define-se por DAS < 1,6

Valores-*p* comparativos emparelhados: $\dagger = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com LIFMIOR do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-*p* comparativos emparelhados: * $p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR vs metotrexato; $p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

Foram também observadas vantagens significativas com LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com LIFMIOR em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de LIFMIOR em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de LIFMIOR isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de LIFMIOR isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e a segurança de 50 mg de LIFMIOR (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrado uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo, em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com LIFMIOR foram comparáveis à 8ª semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16ª semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do LIFMIOR foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatoides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam

também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de LIFMIOR (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo duplamente cego os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, de longo termo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
Resposta para Artrite Psoriática	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
3º mês	15	40 ^b
6º mês	13	50 ^b
ACR 50		
3º mês	4	38 ^b
6º mês	4	37 ^b
ACR 70		
3º mês	0	11 ^b
6º mês	1	9 ^c
PsARC		
3º mês	31	72 ^b
6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR SC, duas vezes por semana

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

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

Nos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (1 semana) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O LIFMIOR foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com LIFMIOR comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do LIFMIOR na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas

lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

Média (EP) Anual de Alteração na Pontuação Total de Sharp Inicial

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

EP = erro padrão.

a: $p = 0,0001$.

O tratamento com LIFMIOR resultou na melhoria da função física durante o período duplamente cego, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do LIFMIOR em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de LIFMIOR na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando LIFMIOR 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com LIFMIOR. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolombar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINES ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de LIFMIOR (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 38 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolombar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respetivamente.

O tratamento com LIFMIOR resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos Doentes com Espondilite Anquilosante num Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
Resposta para Espondilite Anquilosante	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs placebo		

Entre os doentes com espondilite anquilosante tratados com LIFMIOR, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de LIFMIOR (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A eficácia de LIFMIOR em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam LIFMIOR 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam LIFMIOR 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com LIFMIOR, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	LIFMIOR N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=*Assessments in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ e c: $< 0,05$, entre LIFMIOR e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber LIFMIOR. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com LIFMIOR (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) ($p < 0,001$). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com LIFMIOR foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O LIFMIOR demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam LIFMIOR eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em uma das colunas, indicativo de espondiloartrite axial.

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de LIFMIOR nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos cada uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de LIFMIOR *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de LIFMIOR com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de LIFMIOR foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de LIFMIOR (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de

10 durante a seleção. O LIFMIOR foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de LIFMIOR acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com LIFMIOR em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de LIFMIOR ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com LIFMIOR apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12ª semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24ª semana 56% dos doentes no grupo tratado com LIFMIOR tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

RESPOSTAS DOS DOENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2, 3 E 4

Resposta (%)	-----Estudo 2-----				-----Estudo 3-----				-----Estudo 4-----						
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 sem. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 46 sem. 12	-----LIFMIOR-----			
		25 mg		50 mg			25 mg		50 mg			50 mg		50 mg	
		2 vezes por semana n = 162 sem. 12	2 vezes por semana n = 162 sem. 24 ^a	2 vezes por semana n = 164 sem. 12	2 vezes por semana n = 164 sem. 24 ^a		2 vezes por semana n = 196 sem. 12	2 vezes por semana n = 196 sem. 12	2 vezes por semana n = 196 sem. 12	2 vezes por semana n = 196 sem. 12		1 vez por semana n = 96 sem. 12	1 vez por semana n = 90 sem. 24 ^a	1 vez por semana n = 96 sem. 12	1 vez por semana n = 90 sem. 24 ^a
PASI 50	14	58*	76*	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	69*	83	69*	83
PASI 75	4	34*	49*	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	38*	71	38*	71
DSGA ^b , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	39*	64	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

a. Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 3, porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com LIFMIOR 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.

b. Dermatology Static Global Assessment. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou LIFMIOR apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24ª semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência ($PASI \geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria

obtida entre a avaliação inicial e a 24ª semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com LIFMIOR em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12ª semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36ª semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12ª e a 36ª semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com LIFMIOR teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12ª semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24ª semana.

Em estudos abertos de longo prazo (até 34 meses), nos quais LIFMIOR foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável a dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o LIFMIOR

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos anti-etanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos de longo termo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo de longo termo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do LIFMIOR foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (poliartrite, artrite após *pouchitis* (artrite enteropática), sintomas sistémicos). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona ($< 0,2$ mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente

para continuar a tomar LIFMIOR ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria $\geq 30\%$ em pelo menos três de seis e agravamento $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento $\geq 30\%$ em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com LIFMIOR tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram LIFMIOR e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar LIFMIOR continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber LIFMIOR até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de LIFMIOR em monoterapia ($n=103$), LIFMIOR em associação com metotrexato ($n=294$), ou metotrexato em monoterapia ($n=197$) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% *versus* 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples, 60 doentes com oligoartrite estendida (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 39 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com LIFMIOR com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com LIFMIOR, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com LIFMIOR. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da descontinuação ou redução da dose recomendada de LIFMIOR, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de LIFMIOR foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar LIFMIOR apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	LIFMIOR 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-*static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para LIFMIOR. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com LIFMIOR foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,5 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de $2,4 \text{ mg/l}$ vs $2,6 \text{ mg/l}$, C_{min} de $1,2 \text{ mg/l}$ vs $1,4 \text{ mg/l}$ e AUC parcial de $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana ($n=10$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessário uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de $7,6 \text{ l}$, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de $10,4 \text{ l}$.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do LIFMIOR em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da clearance sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com LIFMIOR na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de LIFMIOR duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da clearance (aumento da clearance quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com LIFMIOR não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o LIFMIOR mostrou ser não genotóxico. Não foram

efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com LIFMIOR devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

LIFMIOR não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. LIFMIOR não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)

Sacarose

Trometamol

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para 6 horas a temperaturas até 25°C após reconstituição. Do ponto de vista microbiológico o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deve ser superior a 6 horas a temperaturas até 25°C, exceto se a reconstituição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

O LIFMIOR pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (4 ml, vidro tipo I) com rolha de borracha, selo de alumínio e cápsula de plástico de fecho de abertura fácil. O LIFMIOR é fornecido com seringas pré-cheias contendo água para preparações injetáveis. As seringas são de vidro tipo I. As embalagens contêm 4, 8 ou 24 frascos para injetáveis de LIFMIOR com 4, 8 ou 24 seringas pré-cheias de solvente,

4, 8 ou 24 agulhas, 4, 8 ou 24 adaptadores para os frascos para injetáveis e 8, 16 ou 48 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da utilização LIFMIOR é reconstituído com 1 ml de água para preparações injetáveis e administrado por injeção por via subcutânea. LIFMIOR não contém conservantes antibacterianos, pelo que as soluções preparadas com água para preparações injetáveis devem ser administradas logo que possível e no prazo de 6 horas após a reconstituição. A solução deve ser límpida e incolor a amarela clara ou castanha clara, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis – isto é normal. O LIFMIOR não deve ser utilizado se a totalidade do pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver durante 10 minutos. Se for este o caso, recomece com outro frasco para injetáveis.

Na secção 7 do folheto informativo, em “INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de LIFMIOR.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2017
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIFMIOR 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

LIFMIOR 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Solução injetável 25 mg em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

Solução injetável 50 mg em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamíferos. O ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH₂ e CH₃ mas não a região CH₁ da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. A atividade específica do etanercept é de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é límpida e incolor a amarela clara ou castanha clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite Reumatoide

LIFMIOR em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

LIFMIOR pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

LIFMIOR está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O LIFMIOR isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

O LIFMIOR não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O LIFMIOR demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos oligoarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária ou com contraindicação ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LIFMIOR deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com LIFMIOR devem receber o Cartão de Alerta do Doente.

LIFMIOR está disponível nas dosagens de 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A posologia recomendada é de 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A posologia recomendada é de 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A posologia recomendada de LIFMIOR é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com LIFMIOR deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com LIFMIOR, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

Nos doentes pediátricos a dose de LIFMIOR é baseada no peso corporal. Nos doentes com peso inferior a 62,5 Kg a dose deve ser cuidadosamente calculada, tendo como base mg/kg, utilizando as apresentações pó e solvente para solução injetável ou as apresentações pó para solução injetável (ver abaixo a posologia para indicações específicas). Nos doentes com peso de 62,5 kg ou mais podem ser utilizadas a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após

12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com LIFMIOR, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

LIFMIOR é administrado por injeção subcutânea (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com LIFMIOR não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registados (descritos) na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com LIFMIOR, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de LIFMIOR (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex. exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com LIFMIOR devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de LIFMIOR deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do LIFMIOR em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com LIFMIOR.

Antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste

tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no cartão de alerta do doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com LIFMIOR não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o LIFMIOR, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com LIFMIOR deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com LIFMIOR.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o LIFMIOR. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBe positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infeção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de LIFMIOR a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infeção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infeção por VHB, o LIFMIOR deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com LIFMIOR. O LIFMIOR deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de LIFMIOR e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infeções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de LIFMIOR e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido, não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém látex (borracha natural) que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada por indivíduos com sensibilidade conhecida ou possível ao látex ou quando o LIFMIOR é administrado nestes indivíduos.

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do LIFMIOR. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infecção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efectoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com LIFMIOR e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancro da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e de pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica $\leq$ 18 anos de idade) incluindo o LIFMIOR, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancro da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com LIFMIOR casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam LIFMIOR comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o LIFMIOR. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes tratados com LIFMIOR. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4ª semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com LIFMIOR. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com LIFMIOR pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica aguda e de lesões fatais, em doentes tratados com LIFMIOR. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com LIFMIOR que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e seus prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infeções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com LIFMIOR. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com LIFMIOR (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com LIFMIOR em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de LIFMIOR a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de LIFMIOR e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de LIFMIOR quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com LIFMIOR e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de LIFMIOR em associação com outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de LIFMIOR em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve LIFMIOR a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com LIFMIOR. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença

cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de LIFMIOR no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com LIFMIOR.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam LIFMIOR ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o LIFMIOR não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam LIFMIOR foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o LIFMIOR não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o LIFMIOR em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com LIFMIOR, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o LIFMIOR seja eficaz no tratamento da granulomatose de Wegener. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com LIFMIOR do que no grupo de controlo. O LIFMIOR não está recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de LIFMIOR, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam LIFMIOR em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infeções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com LIFMIOR (ver Vacinação, acima).

Doença inflamatória do intestino (DII) e uveíte em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ)

Foram notificados casos de DII e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves quando comparados com doentes tratados apenas com LIFMIOR ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com LIFMIOR (ver secções 4.4 e 4.8). A associação LIFMIOR e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o LIFMIOR, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com LIFMIOR ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o LIFMIOR foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com LIFMIOR e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=376) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos da gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento do risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com LIFMIOR durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infeção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de LIFMIOR administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Uma vez que as imunoglobulinas, tal como muitos medicamentos, podem

ser excretadas no leite materno, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com LIFMIOR, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, comichão, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infeções (tais como infeções respiratórias superiores, bronquite, infeções da bexiga e infeções da pele), reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, comichão e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a LIFMIOR. Os antagonistas do TNF, tal como o LIFMIOR, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infeção e cancro. As infeções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com LIFMIOR. As notificações incluíram infeções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de LIFMIOR, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplásica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de LIFMIOR. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabular das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos em adultos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais, e		Reativação da hepatite B, listeria

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
				Legionella)*		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematófaga (síndrome de ativação macrorragica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso				Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla, casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com LIFMIOR durante aproximadamente 2 anos, incluindo 231 doentes tratados com LIFMIOR em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR. Em ensaios clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com LIFMIOR. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancro da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com LIFMIOR, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com LIFMIOR tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com LIFMIOR não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoríase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com LIFMIOR apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR durante 48 meses. Estas incluíram abscesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, furúnculo, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção biliar, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com LIFMIOR isolado, metotrexato isolado ou LIFMIOR em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de LIFMIOR com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com LIFMIOR foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite, abscesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de LIFMIOR foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com LIFMIOR em doentes com certas situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infeções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com LIFMIOR pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infeções oportunistas em associação com LIFMIOR incluindo infeções invasivas por fungos parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infeções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com LIFMIOR. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infeções oportunistas em todo o mundo foram de infeções fúngicas invasivas. As infeções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infeções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infeções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infeções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com LIFMIOR (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com LIFMIOR que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o LIFMIOR no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infeções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com LIFMIOR e anacinra comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR e 2% dos doentes (6/119) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infeções nos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infeção enquanto tomaram LIFMIOR durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infeções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com LIFMIOR em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com LIFMIOR durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (49% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil, foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Foram notificados casos, pós-comercialização de doença inflamatória do intestino e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reação adversa após o recomeço da terapêutica (ver secção 4.4).

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos secundários. Não há antídoto conhecido para o LIFMIOR.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α),
Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotóxina são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotóxina existem predominantemente como homotrímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Recetores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os recetores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus recetores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um recetor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, um estudo em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do LIFMIOR foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com LIFMIOR as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0,01$ LIFMIOR vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

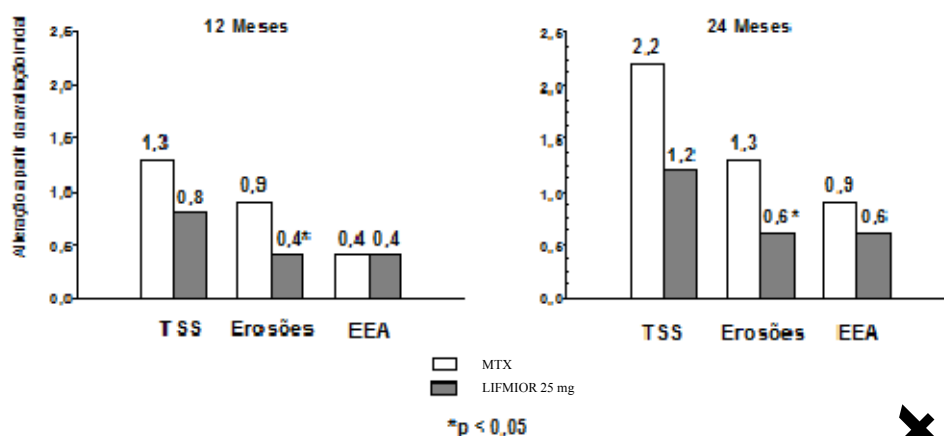
Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram LIFMIOR atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar LIFMIOR, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O LIFMIOR foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com LIFMIOR, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de LIFMIOR, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com LIFMIOR após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram LIFMIOR sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com LIFMIOR sem interrupção.

A eficácia do LIFMIOR foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o LIFMIOR 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com LIFMIOR 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de LIFMIOR teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. LIFMIOR 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o LIFMIOR 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com LIFMIOR isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de LIFMIOR e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com LIFMIOR em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24ª e 52ª semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexato (n = 231)
Resposta ACR^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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52ª semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52ª semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.

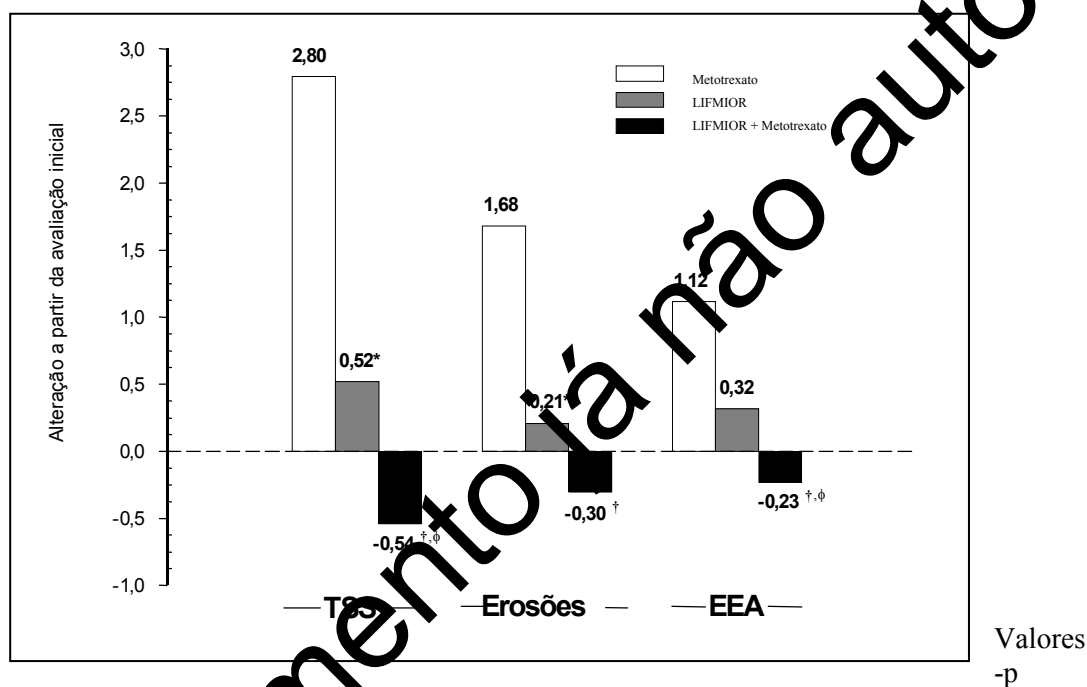
b: Os valores de DAS são médias.

c: Remissão define-se por DAS < 1,6

Valores-p comparativos emparelhados: $\dagger = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com LIFMIOR do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 2 Anos (Resultados após 12 Meses)



comparativos emparelhados: $* = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR vs metotrexato, $\dagger = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

Foram também observadas vantagens significativas com LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com LIFMIOR em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de LIFMIOR em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de LIFMIOR isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de LIFMIOR isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e a segurança de 50 mg de LIFMIOR (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com LIFMIOR foram comparáveis à 8ª semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16ª semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do LIFMIOR foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatoides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de LIFMIOR (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo duplamente cego os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, de longo termo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo

Resposta para Artrite Psoriática	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
3º mês	15	59 ^b
6º mês	13	50 ^b
ACR 50		
3º mês	4	38 ^b
6º mês	4	37 ^b
ACR 70		
3º mês	0	11 ^b
6º mês	1	9 ^c
PsARC		
3º mês	31	72 ^b
6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR SC, duas vezes por semana

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

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

Nos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O LIFMIOR foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e

as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com LIFMIOR comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do LIFMIOR na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

Média (EP) Anual de Alteração na Pontuação Total de Sharp Inicial

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

EP = erro padrão.

a.: $p = 0,0001$.

O tratamento com LIFMIOR resultou na melhoria da função física durante o período duplamente cego, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do LIFMIOR em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de LIFMIOR na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando LIFMIOR 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes, dos quais 203 foram tratados com LIFMIOR. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolombar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de LIFMIOR (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolombar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respetivamente. O tratamento com LIFMIOR resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos Doentes com Espondilite Anquilosante num Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
Resposta para Espondilite Anquilosante		
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs placebo		

Entre os doentes com espondilite anquilosante tratados com LIFMIOR, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de LIFMIOR (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A eficácia de LIFMIOR em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios *New York* para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam LIFMIOR 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam LIFMIOR 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com LIFMIOR, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	LIFMIOR N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=*Assessments in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ e c: $< 0,05$, entre LIFMIOR e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber LIFMIOR. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com LIFMIOR (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) ($p < 0,001$). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com LIFMIOR foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O LIFMIOR demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam LIFMIOR eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o *New York Radiological Grade* modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em uma das colunas, indicativo de espondiloartrite axial.

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de LIFMIOR nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos cada uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de LIFMIOR *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de LIFMIOR com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de LIFMIOR foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de LIFMIOR (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de

10 durante a seleção. O LIFMIOR foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de LIFMIOR acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com LIFMIOR em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de LIFMIOR ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com LIFMIOR apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12ª semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24ª semana 56% dos doentes no grupo tratado com LIFMIOR tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

RESPOSTAS DOS DOENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2, 3 E 4

Resposta (%)	-----Estudo 2-----					-----Estudo 3-----					-----Estudo 4-----				
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 sem. 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 46 sem. 12	-----LIFMIOR-----			
		25 mg		50 mg			25 mg		50 mg			50 mg		50 mg	
		2 vezes por semana		2 vezes por semana			2 vezes por semana		2 vezes por semana			1 vez por semana		50 mg por 1 vez por semana	
		n = 162 sem. 12	n = 162 sem. 24 ^a	n = 164 sem. 12	n = 164 sem. 24 ^a		n = 196 sem. 12	n = 196 sem. 12	n = 196 sem. 12	n = 196 sem. 12		n = 96 sem. 12	n = 90 sem. 24 ^a		
PASI 50	14	58*	76*	74*	77	9	64*	77*	77*	9	69*	83	83	83	
PASI 75	4	34*	49*	49*	59	3	34*	49*	49*	2	38*	71	71	71	
DSGA ^b , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	57*	4	39*	64	64	64	

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

a. Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com LIFMIOR 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou LIFMIOR apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24ª semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência ($PASI \geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24ª semana). Durante o período de interrupção os sintomas de

psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com LIFMIOR em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12ª semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36ª semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12ª e a 36ª semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com LIFMIOR teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12ª semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24ª semana.

Em estudos abertos de longo prazo (até 34 meses), nos quais LIFMIOR foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o LIFMIOR

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos anti-etanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos de longo termo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo de longo termo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do LIFMIOR foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (poliartrite, artrite após *pouchitis* (artrite enteropática), sintomas sistémicos). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona ($< 0,2$ mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar LIFMIOR ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao

agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria $\geq 30\%$ em pelo menos três de seis e agravamento $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento $\geq 30\%$ em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com LIFMIOR tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram LIFMIOR e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar LIFMIOR continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber LIFMIOR até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de LIFMIOR em monoterapia ($n=103$), LIFMIOR em associação com metotrexato ($n=294$), ou metotrexato em monoterapia ($n=197$) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% *versus* 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples, 60 doentes com oligoartrite estendida (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 20 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com LIFMIOR com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com LIFMIOR, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com LIFMIOR. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da descontinuação ou redução da dose recomendada de LIFMIOR, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de LIFMIOR foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar LIFMIOR apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	LIFMIOR 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-*static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para LIFMIOR. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com LIFMIOR foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,5 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de $2,4 \text{ mg/l}$ vs $2,6 \text{ mg/l}$, C_{min} de $1,2 \text{ mg/l}$ vs $1,4 \text{ mg/l}$ e AUC parcial de $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana ($n=10$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessária uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de $7,6 \text{ l}$, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de $10,4 \text{ l}$.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do LIFMIOR em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da clearance sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimado em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com LIFMIOR na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de LIFMIOR duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da clearance (aumento da clearance quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com LIFMIOR não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o LIFMIOR mostrou ser não genotóxico. Não foram

efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com LIFMIOR devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

LIFMIOR não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. LIFMIOR não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração por via subcutânea duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Cloridrato de L-arginina
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.

O LIFMIOR pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa de vidro transparente (vidro tipo I) com agulha de aço inoxidável, proteção de borracha da agulha e êmbolo de plástico.

As embalagens contêm 4, 8 ou 24 seringas pré-cheias de LIFMIOR e 4, 8 ou 24 compressas com álcool. A proteção da agulha contém borracha natural (látex) (ver secção 4.4). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa de vidro transparente (vidro tipo I) com agulha de aço inoxidável, proteção de borracha da agulha e êmbolo de plástico.

As embalagens contêm 4, 8 ou 12 seringas pré-cheias de LIFMIOR e 2, 4 ou 12 compressas com álcool. A proteção da agulha contém borracha natural (látex) (ver secção 4.4). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração deve permitir-se que a seringa pré-cheia de LIFMIOR para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A proteção da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela clara ou castanha clara, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

Na secção 7 do folheto informativo, em “INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/16/1165/005

EU/1/16/1165/006

EU/1/16/1165/007

50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2017

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIFMIOR 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH₂ e CH₃ mas não a região CH₁ da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. A atividade específica do etanercept é de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é límpida e incolor a amarela clara ou castanha clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite Reumatoide

LIFMIOR em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

LIFMIOR pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

LIFMIOR está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O LIFMIOR isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

O LIFMIOR não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O LIFMIOR demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária, ou com contraindicação, ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas, incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LIFMIOR deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com LIFMIOR devem receber o Cartão de Alerta do Doente.

A caixa pré-cheia de LIFMIOR está disponível na dosagem de 50 mg. Estão disponíveis outras apresentações de LIFMIOR nas dosagens de 10, 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A posologia recomendada é de 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A posologia recomendada é de 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A posologia recomendada de LIFMIOR é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com LIFMIOR deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com LIFMIOR, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

Nos doentes pediátricos a dose de LIFMIOR é baseada no peso corporal. Nos doentes com peso inferior a 62,5 kg a dose deve ser cuidadosamente calculada, tendo como base mg/kg, utilizando as apresentações pó e solvente para solução injetável ou as apresentações pó para solução injetável (ver abaixo a posologia para indicações específicas). Nos doentes com peso de 62,5 kg ou mais podem ser utilizadas a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo), administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com LIFMIOR, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

LIFMIOR é administrado por injeção subcutânea (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para utilizar a caneta pré-cheia MYCLIC para administrar LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1..

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com LIFMIOR não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registados (descritos) na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com LIFMIOR, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 200 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e regionelose com a utilização de LIFMIOR (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com LIFMIOR devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de LIFMIOR deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do LIFMIOR em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com LIFMIOR.

Antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas).

Recomenda-se que a realização destes testes seja registrada no cartão de alerta do doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com LIFMIOR não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o LIFMIOR, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com LIFMIOR deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com LIFMIOR.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o LIFMIOR. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infeção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de LIFMIOR a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infeção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infeção por VHB, o LIFMIOR deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com LIFMIOR. LIFMIOR deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de LIFMIOR e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infeções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de LIFMIOR e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do LIFMIOR. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

A tampa da agulha da caneta pré-cheia contém látex (borracha natural) que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada por indivíduos com sensibilidade conhecida ou possível ao látex ou quando o LIFMIOR é administrado nestes indivíduos.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infeção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação

e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efectoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com LIFMIOR e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancro da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvem uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica $\leq$ 18 anos de idade) incluindo o LIFMIOR, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com LIFMIOR casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam LIFMIOR comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o LIFMIOR. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes tratados com LIFMIOR. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina

pneumocócica polissacárida polivalente na 4ª semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com LIFMIOR. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com LIFMIOR pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com LIFMIOR. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com LIFMIOR que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infeções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com LIFMIOR. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total; caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com LIFMIOR (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com LIFMIOR em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de LIFMIOR a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de LIFMIOR e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de LIFMIOR, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com LIFMIOR e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de LIFMIOR em associação com outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de LIFMIOR em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve LIFMIOR a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com LIFMIOR. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de LIFMIOR no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com LIFMIOR.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam LIFMIOR ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o LIFMIOR não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam LIFMIOR foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o LIFMIOR não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o LIFMIOR em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com LIFMIOR além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o LIFMIOR seja eficaz no tratamento da granulomatose de Wegener. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com LIFMIOR do que no grupo de controlo. O LIFMIOR não está recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de LIFMIOR, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam LIFMIOR em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infeções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com LIFMIOR (ver Vacinação, acima).

Doença inflamatória do intestino (DII) e uveíte em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ)

Foram notificados casos de DII e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves quando comparados com doentes tratados apenas com LIFMIOR ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com LIFMIOR (ver secções 4.4 e 4.8). A associação LIFMIOR e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o LIFMIOR, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com LIFMIOR ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o LIFMIOR foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com LIFMIOR e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=104) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com LIFMIOR durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infeção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de LIFMIOR administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Uma vez que as imunoglobulinas, tal como muitos medicamentos, podem ser excretadas no leite materno, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com LIFMIOR, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, comichão, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, comichão e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a LIFMIOR. Os antagonistas do TNF, tal como o LIFMIOR, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com LIFMIOR. As notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de LIFMIOR, incluindo câncros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplásica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente muito raramente, respetivamente, com a utilização de LIFMIOR. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabular das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos em adultos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infecção cutânea)*		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infecção parasitária)*	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infecções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação maciça)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso				Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com LIFMIOR durante aproximadamente 2 anos, incluindo 231 doentes tratados com LIFMIOR em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR. Em ensaios clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com LIFMIOR. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancro da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com LIFMIOR, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com LIFMIOR tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com LIFMIOR não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoríase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com LIFMIOR apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR durante 48 meses. Estas incluíram abscesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, periorlite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com LIFMIOR isolado, metotrexato isolado ou LIFMIOR em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de LIFMIOR com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com LIFMIOR foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abscesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de LIFMIOR foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com LIFMIOR em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infeções agudas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com LIFMIOR pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infeções oportunistas em associação com LIFMIOR incluindo infeções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infeções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com LIFMIOR. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infeções oportunistas em todo o mundo foram de infeções fúngicas invasivas. As infeções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infeções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infeções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infeções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com LIFMIOR (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com LIFMIOR que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o LIFMIOR no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infeções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com LIFMIOR e anacinra comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR e 2% dos doentes (6/119) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infeções nos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infeção enquanto tomaram LIFMIOR durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infeções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com LIFMIOR em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com LIFMIOR durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (49% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vómitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Foram notificados casos, pós-comercialização de doença inflamatória do intestino e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reação adversa após o recomeço da terapêutica (ver secção 4.4).

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos secundários. Não há antídoto conhecido para o LIFMIOR.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α),
Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotóxina são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF. TNF e linfotóxina existem predominantemente como homotrímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Recetores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os recetores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus recetores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um recetor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (p.ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, um estudo em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do LIFMIOR foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. Neste estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com LIFMIOR as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0,01$ LIFMIOR vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram LIFMIOR atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre

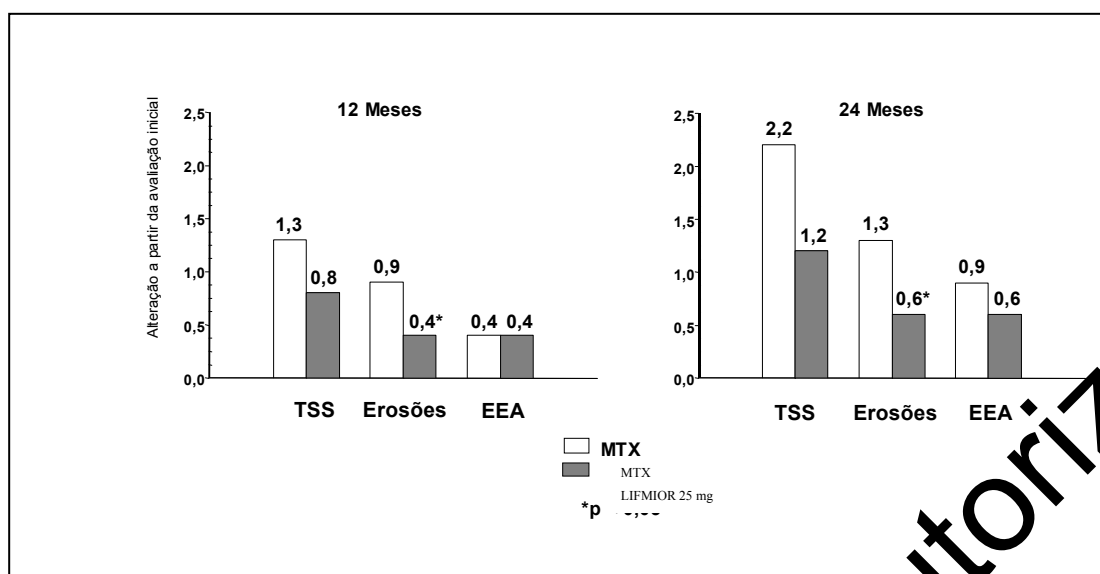
os doentes a tomar LIFMIOR, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O LIFMIOR foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com LIFMIOR, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de LIFMIOR, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com LIFMIOR após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram LIFMIOR sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com LIFMIOR sem interrupção.

A eficácia do LIFMIOR foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 324 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 8 primeiras semanas, observada com o LIFMIOR 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com LIFMIOR 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de *Sharp* (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de LIFMIOR teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. LIFMIOR 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o LIFMIOR 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com LIFMIOR isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de LIFMIOR e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com LIFMIOR em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24ª e 52ª semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexato (n = 231)
Respostas ACR^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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52ª semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52ª semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.

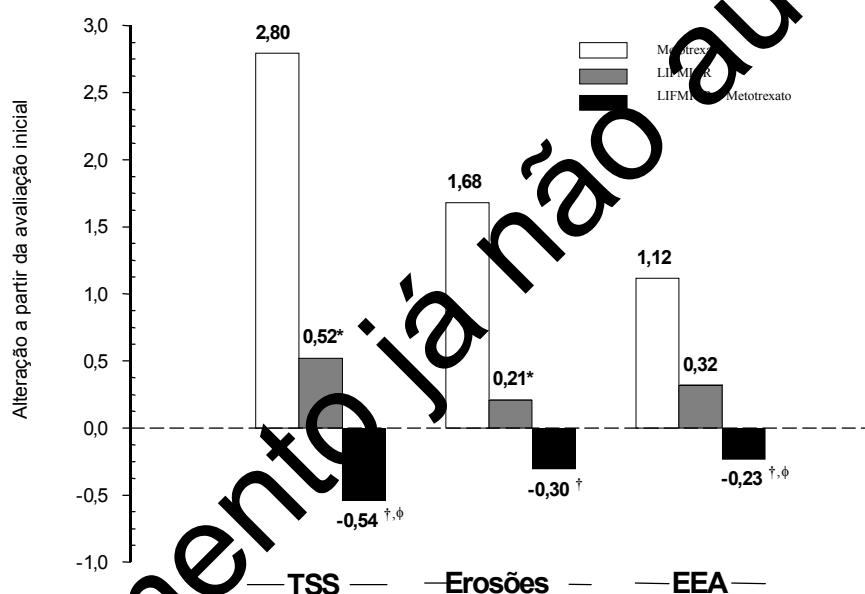
b: Os valores de DAS são médias.

c: Remissão define-se por DAS < 1,6

Valores-p comparativos emparelhados: † = $p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com LIFMIOR do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 2 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR vs metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

Foram também observadas vantagens significativas com LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Observaram-se igualmente vantagens significativas com LIFMIOR em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de LIFMIOR em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de LIFMIOR isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de LIFMIOR isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e a segurança de 50 mg de LIFMIOR (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com LIFMIOR foram comparáveis à 8ª semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16ª semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes. Verificou-se que uma injeção de dose única de LIFMIOR 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do LIFMIOR foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteróides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de LIFMIOR (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo duplamente cego os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, de longo termo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos Doentes com Artrite Psoriática no Ensaio Controlado com Placebo		
Resposta para Artrite Psoriática	Percentagem de Doentes Placebo n = 104	LIFMIOR ^a n = 101
ACR 20		
3º mês	15	59 ^b
6º mês	13	50 ^b
ACR 50		
3º mês	4	38 ^b
6º mês	4	37 ^b
ACR 70		
3º mês	0	11 ^b
6º mês	1	9 ^c
PsARC		
3º mês	31	72 ^b
6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg LIFMIOR SC, duas vezes por semana

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

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

Nos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O LIFMIOR foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com LIFMIOR comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do LIFMIOR na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se uma atraso nas lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

Média (EP) Anual de Alteração na Pontuação Total de Sharp Inicial

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

EP = erro padrão.

a: $p = 0,0001$.

O tratamento com LIFMIOR resultou na melhoria da função física durante o período duplamente cego, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados não há evidência suficiente da eficácia do LIFMIOR em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de LIFMIOR na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando LIFMIOR 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com LIFMIOR. O ensaio mais amplo ($n=277$) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolombar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de LIFMIOR (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolombar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respetivamente.

O tratamento com LIFMIOR resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos Doentes com Espondilite Anquilosante num Ensaio Controlado com Placebo		
	Percentagem de Doentes	
Resposta para Espondilite Anquilosante	Placebo N = 139	LIFMIOR N = 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, LIFMIOR vs placebo		
b: $p = 0,002$, LIFMIOR vs placebo		

Entre os doentes com espondilite anquilosante tratados com LIFMIOR, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de LIFMIOR (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A eficácia de LIFMIOR em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 41 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios *New York* para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam LIFMIOR 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam LIFMIOR 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com LIFMIOR, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	LIFMIOR N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=*Assessments in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ e c: $< 0,05$, entre LIFMIOR e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber LIFMIOR. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com LIFMIOR (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) ($p < 0,001$). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com LIFMIOR foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O LIFMIOR demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam LIFMIOR eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em uma das colunas, indicativo de espondiloartrite axial.

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de LIFMIOR nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos cada uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de LIFMIOR *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de LIFMIOR com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de LIFMIOR foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de LIFMIOR (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de

10 durante a seleção. O LIFMIOR foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de LIFMIOR acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com LIFMIOR em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de LIFMIOR ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com LIFMIOR apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12ª semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24ª semana 56% dos doentes no grupo tratado com LIFMIOR tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

RESPOSTAS DOS DOENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2, 3 E 4

Resposta (%)	-----Estudo 2-----					-----Estudo 3-----				-----Estudo 4-----			
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 sem. 12	-----LIFMIOR-----			Placebo n = 46 sem. 12	-----LIFMIOR-----		
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg	50 mg		50 mg		
		2 vezes por semana		2 vezes por semana			2 vezes por semana	2 vezes por semana	1 vez por semana		1 vez por semana		
		n = 162 sem. 12	n = 162 sem. 24 ^a	n = 164 sem. 12	n = 164 sem. 24 ^a		n = 196 sem. 12	n = 196 sem. 12	n = 96 sem. 12		n = 90 sem. 24 ^a		
PASI 50	14	58*	76*	74*	77	9	64*	77*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	49*	49*	59	3	34*	49*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , limpo ou quase limpo		34*	39	49*	55	4	39*	57*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

a. Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com LIFMIOR 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou LIFMIOR apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24ª semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência ($PASI \geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24ª semana). Durante o período de interrupção os sintomas de

psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com LIFMIOR em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12ª semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36ª semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12ª e a 36ª semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com LIFMIOR teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12ª semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24ª semana.

Em estudos abertos de longo prazo (até 34 meses), nos quais LIFMIOR foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o LIFMIOR

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos anti-etanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriásica, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos de longo termo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo de longo termo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do LIFMIOR foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (poliartrite, artrite após *pouchitis* (artrite enteropática), sintomas sistémicos). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona ($< 0,2$ mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar LIFMIOR ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao

agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria $\geq 30\%$ em pelo menos três de seis e agravamento $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento $\geq 30\%$ em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com LIFMIOR tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram LIFMIOR e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar LIFMIOR continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber LIFMIOR até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo. A segurança a longo prazo de LIFMIOR em monoterapia ($n=103$), LIFMIOR em associação com metotrexato ($n=294$), ou metotrexato em monoterapia ($n=197$) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% *versus* 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples, 60 doentes com oligoartrite estendida (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos e 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com LIFMIOR com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com LIFMIOR, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com LIFMIOR. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da descontinuação ou redução da dose recomendada de LIFMIOR, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de LIFMIOR foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar LIFMIOR apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	LIFMIOR 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-*static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para LIFMIOR. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com LIFMIOR foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,5 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana (n=21) vs 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana (n=16), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e de 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana (n=154) e 25 mg duas vezes por semana (n=148), respetivamente.

Distribuição

É necessário uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do LIFMIOR em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da clearance sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimado em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com LIFMIOR na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de LIFMIOR duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da clearance (aumento da clearance quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com LIFMIOR não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o LIFMIOR mostrou ser não genotóxico. Não foram

efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com LIFMIOR devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

LIFMIOR não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. LIFMIOR não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração por via subcutânea duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Cloridrato de L-arginina
Fosfato de sódio monobásico di-hidratado
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.

O LIFMIOR pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma caneta pré cheia (MYCLIC) contendo uma seringa pré-cheia de LIFMIOR. A seringa incluída dentro da caneta é de vidro do tipo 1 transparente com agulha de aço inoxidável gauge 27, tampa de borracha da agulha e êmbolo de plástico. A tampa da agulha da caneta pré cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex). Ver secção 4.4.

As embalagens contêm 2, 4 ou 12 canetas pré-cheias de LIFMIOR com 2, 4 ou 12 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da administração deve permitir-se que a caneta pré-cheia de LIFMIOR para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A tampa da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Observada através da janela de inspeção, a solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarela clara ou castanha clara, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para utilizar a caneta pré-cheia MYCLIC para administrar LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2017
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIFMIOR 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de etanercept. Após reconstituição, a solução contém 10 mg/ml de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH₂ e CH₃ mas não a região CH₁ da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. A atividade específica do etanercept é de $1,7 \times 10^6$ unidades/mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco. O solvente é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da artrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

O LIFMIOR não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LIFMIOR deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite idiopática juvenil ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com LIFMIOR devem receber o Cartão de Alerta do Doente.

Posologia

Populações especiais

Compromisso renal e hepático
Não é necessário ajuste posológico.

População pediátrica

A apresentação de 10 mg é para doentes pediátricos a quem foi prescrita uma dose de 10 mg ou inferior. Cada frasco para injetáveis de LIFMIOR 10 mg deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser descartada.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com LIFMIOR, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de LIFMIOR em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

LIFMIOR é administrado por injeção subcutânea. LIFMIOR pó para solução deve ser reconstituído em 1 ml de solvente antes da administração (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de LIFMIOR.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com LIFMIOR não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registados (descritos) na ficha do doente.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com LIFMIOR, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de LIFMIOR (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com LIFMIOR devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de LIFMIOR deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do LIFMIOR em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com LIFMIOR.

Antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X do tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no cartão de alerta do doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com LIFMIOR não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar o LIFMIOR, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com LIFMIOR deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com LIFMIOR.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o LIFMIOR. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas

HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com LIFMIOR. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infeção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de LIFMIOR a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infeção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infeção por VHB, o LIFMIOR deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com LIFMIOR. LIFMIOR deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de LIFMIOR e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infeções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de LIFMIOR e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do LIFMIOR. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infeção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efectoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com LIFMIOR e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e a eficácia do LIFMIOR em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoético (excluindo cancro da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-

comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica $\leq$ 18 anos de idade), incluindo o LIFMIOR, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o LIFMIOR. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com LIFMIOR casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam LIFMIOR comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com o LIFMIOR. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes tratados com LIFMIOR. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4ª semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com LIFMIOR. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de anticorpos

O tratamento com LIFMIOR pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com LIFMIOR. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com LIFMIOR que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infeções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com LIFMIOR. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com LIFMIOR deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com LIFMIOR (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias

desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com LIFMIOR em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de LIFMIOR a indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes adultos com artrite reumatoide, a associação de LIFMIOR e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de LIFMIOR, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com LIFMIOR e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de LIFMIOR em associação com outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de LIFMIOR em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve LIFMIOR a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com LIFMIOR. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de LIFMIOR no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com LIFMIOR.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam LIFMIOR ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o LIFMIOR não foi eficaz. A taxa de mortalidade nos doentes que receberam LIFMIOR foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, o LIFMIOR não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem o LIFMIOR em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com LIFMIOR, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o LIFMIOR seja eficaz no tratamento da granulomatose de Wegener. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com LIFMIOR do que no grupo de controlo. O LIFMIOR não está recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de LIFMIOR, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam LIFMIOR em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com LIFMIOR (ver Vacinação, acima).

Doença inflamatória do intestino (DII) e uveíte em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ). Foram notificados casos de DII e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com LIFMIOR ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo e com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com LIFMIOR e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e lexitropenia do que os doentes tratados com LIFMIOR (ver secções 4.4 e 4.8). A associação LIFMIOR e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e LIFMIOR resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda a utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o LIFMIOR, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com LIFMIOR ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o LIFMIOR foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com LIFMIOR e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados na gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (taxa de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos da gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pre-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com LIFMIOR durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infeção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de LIFMIOR administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Uma vez que as imunoglobulinas, tal como muitos medicamentos, podem ser excretadas no leite materno, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com LIFMIOR, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos (ver adiante, Efeitos

indesejáveis em adultos). As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais, são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infeções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infeção enquanto tomaram LIFMIOR durante 3 meses do estudo (parte I aberto) e a frequência e gravidade das infeções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com LIFMIOR em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com LIFMIOR durante 3 meses comparativamente com os 549 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Foram notificados casos, pós-comercialização de doença inflamatória do intestino e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com LIFMIOR, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reação adversa após o reinício da terapêutica (ver secção 4.4).

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

População adulta

Efeitos indesejáveis em adultos

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, comichão, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infeções (tais como infeções respiratórias superiores, bronquite, infeções da bexiga e infeções da pele), reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, comichão e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a LIFMIOR. Os antagonistas do TNF, tal como o LIFMIOR, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infeção e cancro. As infeções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com LIFMIOR. As notificações incluíram infeções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de LIFMIOR, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de LIFMIOR. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabular das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos em adultos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$	Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais, e Leishmaniose)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematófaga (síndrome de ativação macrofágica) [†]
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos"), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso				Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
				neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea, porfiria eritematosa	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

†Ver a subsecção ‘Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil’, acima.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com LIFMIOR durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com LIFMIOR em associação com o

metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com LIFMIOR. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com LIFMIOR. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancros da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com LIFMIOR, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma de mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com LIFMIOR tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com LIFMIOR não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoríase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com LIFMIOR apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requeriam hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com LIFMIOR durante 48 meses. Estas incluíram abscesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com LIFMIOR isolado, metotrexato isolado ou LIFMIOR em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de LIFMIOR com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoríase em placas tratados com LIFMIOR e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com LIFMIOR foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abscesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de LIFMIOR foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com LIFMIOR em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história

de infecções ativas ou crônicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com LIFMIOR pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infecções oportunistas em associação com LIFMIOR incluindo infecções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo Herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infecções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com LIFMIOR. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infecções oportunistas em todo o mundo foram de infecções fúngicas invasivas. As infecções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, e *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infecções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infecções fúngicas sistêmicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com LIFMIOR (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (5% dos doentes tratados com LIFMIOR comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com LIFMIOR que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o LIFMIOR no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente).

Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com LIFMIOR e anacinra comparativamente à utilização isolada de LIFMIOR e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em

doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Ver sumário do perfil de segurança, acima.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi a dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos secundários. Não há antídoto conhecido para o LIFMIOR.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α),
Código ATC: L04AB01

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduziu ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular, inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotrímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Recetores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os recetores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus recetores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um recetor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de três estudos na artrite idiopática juvenil, um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas, quatro estudos em adultos com artrite reumatoide, e quatro estudos em adultos com psoríase em placas.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do LIFMIOR foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (poliartrite, artrite após *pouchitis* (artrite enteropática), sintomas sistêmicos). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de LIFMIOR por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar LIFMIOR ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria $\geq 30\%$ em pelo menos três de seis e agravamento $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento $\geq 30\%$ em três de seis critérios nucleares da ARJ e melhoria $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com LIFMIOR tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p=0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram LIFMIOR e 28 dias para os que tomaram placebo. Alguns dos doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar LIFMIOR continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

No estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber LIFMIOR até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de LIFMIOR em monoterapia ($n=103$), LIFMIOR em associação com metotrexato ($n=294$), ou metotrexato em monoterapia ($n=197$) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% *versus* 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples, 60 doentes com oligoartrite estendida (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos e 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com LIFMIOR com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com LIFMIOR, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com LIFMIOR. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da descontinuação ou redução da dose recomendada de LIFMIOR, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de LIFMIOR foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar LIFMIOR apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	LIFMIOR 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-*static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para LIFMIOR. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de LIFMIOR 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com LIFMIOR foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do LIFMIOR foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com LIFMIOR as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: LIFMIOR 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: LIFMIOR 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0,01$ LIFMIOR vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

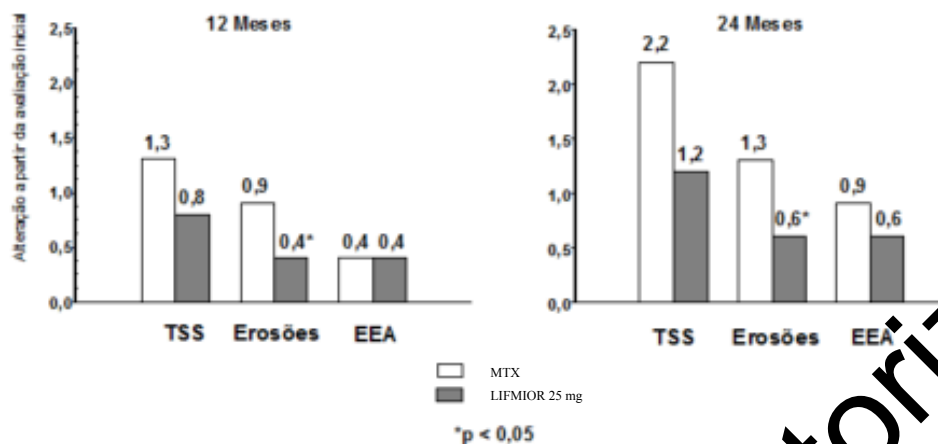
Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram LIFMIOR atingiram uma resposta ACR 50 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar LIFMIOR, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O LIFMIOR foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com LIFMIOR, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de LIFMIOR, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com LIFMIOR após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram LIFMIOR sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com LIFMIOR sem interrupção.

A eficácia do LIFMIOR foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (≥ 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o LIFMIOR 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com LIFMIOR 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de LIFMIOR teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. LIFMIOR 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o LIFMIOR 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão Radiográfica: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato em Doentes com AR de Duração < 3 Anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comprovou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com LIFMIOR isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de LIFMIOR e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com LIFMIOR em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24ª e 52ª semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Resultados da Eficácia Clínica após 12 Meses: Comparação do LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com o Metotrexato em Doentes com AR com a Duração de 6 Meses a 20 Anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	LIFMIOR (n = 223)	LIFMIOR + Metotrexato (n = 231)
Respostas ACR^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			
Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na 52ª semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Inicial	1,7	1,7	1,8
52ª semana	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo

respondido ao tratamento.

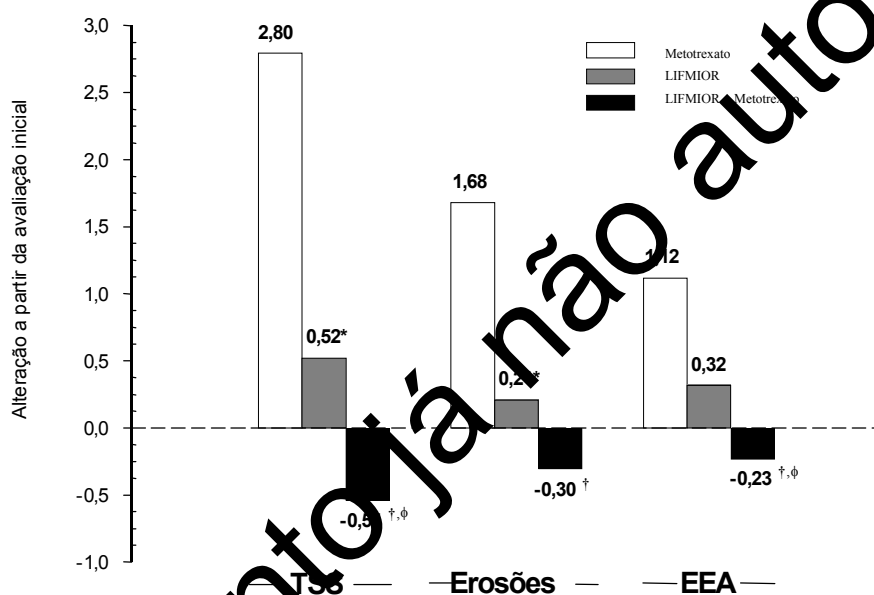
b: Os valores de DAS são médias.

c: Remissão define-se por DAS < 1,6

Valores- p comparativos emparelhados: $\dagger = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com LIFMIOR do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão Radiográfica: Comparação de LIFMIOR vs Metotrexato vs LIFMIOR em Associação com Metotrexato em Doentes com AR com uma Duração de 6 Meses a 20 Anos (Resultados após 12 Meses)



Valores- p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR vs metotrexato, $\dagger = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$ para comparações de LIFMIOR + metotrexato vs LIFMIOR

Foram também observadas vantagens significativas com LIFMIOR em associação com metotrexato comparativamente com LIFMIOR em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Observaram-se igualmente vantagens significativas com LIFMIOR em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de LIFMIOR em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de LIFMIOR isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de LIFMIOR isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e a segurança de 50 mg de LIFMIOR (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com LIFMIOR foram comparáveis à 8ª semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16ª semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de LIFMIOR nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI<50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos cada uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de LIFMIOR *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de LIFMIOR com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de LIFMIOR foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Certo e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de LIFMIOR (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O LIFMIOR foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de LIFMIOR acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com LIFMIOR em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de LIFMIOR ou placebo duas vezes por semana durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de LIFMIOR ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com LIFMIOR apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12ª semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p<0,0001$). À 24ª semana 56% dos doentes no grupo tratado com LIFMIOR tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

RESPOSTAS DOS DOENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2, 3 E 4

Resposta (%)	-----Estudo 2-----				-----Estudo 3-----				-----Estudo 4-----			
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----LIFMIOR-----				Placebo n = 193 sem. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 46 sem. 12	-----LIFMIOR-----		Placebo n = 96 sem. 12
		25 mg 2 vezes por semana n = 162 sem.	50 mg 2 vezes por semana n = 162 sem.	25 mg 2 vezes por semana n = 164 sem.	50 mg 2 vezes por semana n = 164 sem.		25 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12	50 mg 2 vezes por semana n = 196 sem. 12		50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 12	50 mg 1 vez por semana n = 96 sem. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	85*	9
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	2
DSGA ^b , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	4

*p ≤ 0,0001 comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com LIFMIOR 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou LIFMIOR apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24^a semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI ≥ 150%) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24^a semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com LIFMIOR em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12^a semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36^a semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12^a e a 36^a semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com LIFMIOR teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12^a semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) (p<0,0001). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24^a semana.

Em estudos abertos de longo prazo (até 34 meses), nos quais LIFMIOR foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o LIFMIOR

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Em indivíduos tratados com doses aprovadas de etanercept em ensaios clínicos até 12 meses, as taxas cumulativas de anticorpos anti-etanercept foram de aproximadamente 6% em indivíduos com artrite reumatoide, 7,5% em indivíduos com artrite psoriática, 2% em indivíduos com espondilite anquilosante, 7% em indivíduos com psoríase, 9,7% em indivíduos com psoríase pediátrica e 4,8% em indivíduos com artrite idiopática juvenil.

A proporção de indivíduos que desenvolveram anticorpos contra o etanercept em ensaios clínicos de longo termo (até 3,5 anos) aumentou ao longo do tempo, conforme esperado. Contudo, devido à sua natureza transitória, a incidência de anticorpos detetados em cada ponto de avaliação foi tipicamente inferior a 7% em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com psoríase.

Num estudo de longo termo na psoríase em que os doentes receberam 50 mg duas vezes por semana durante 96 semanas, a incidência de anticorpos observados em cada ponto de avaliação foi de até aproximadamente 9%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com LIFMIOR na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de LIFMIOR duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da *clearance* (aumento da *clearance* quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana,

até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

Adultos

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de LIFMIOR por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g.h/ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana ($n=21$) vs 25 mg de LIFMIOR duas vezes por semana ($n=16$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g.h/ml}$ e de $474 \mu\text{g.h/ml}$ para 50 mg de LIFMIOR uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessário uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A *clearance* em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do LIFMIOR em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da *clearance* sobre o intervalo posológico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com LIFMIOR não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o LIFMIOR mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com LIFMIOR devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

LIFMIOR não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. LIFMIOR não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)

Sacarose

Trometamol

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para 6 horas a temperaturas até 25°C após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

O LIFMIOR pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (4 ml, vidro tipo I) com rolha de borracha, selo de alumínio e cápsula de plástico de fecho de abertura fácil. O LIFMIOR é fornecido com seringas pré-cheias contendo água para preparações injetáveis. As seringas são de vidro tipo I.

As embalagens contêm 4 frascos para injetáveis de LIFMIOR com 4 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis, 4 agulhas, 4 adaptadores de frascos para injetáveis e 8 compressas com álcool.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

Antes da utilização LIFMIOR é reconstituído com 1 ml de água para preparações injetáveis e administrado por injeção por via subcutânea. A solução deve ser límpida e incolor a amarela clara ou castanha clara, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis – isto é normal. O LIFMIOR não deve ser utilizado se a totalidade do pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver durante 10 minutos. Se for este o caso, recomece com outro frasco para injetáveis.

Na secção 7 do folheto informativo, em “INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE LIFMIOR” são fornecidas instruções elucidativas para a preparação e administração da solução reconstituída do frasco para injetáveis de LIFMIOR.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1165/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2017
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemanha

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Reino Unido

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar com a autoridade competente nesse Estado Membro o material educacional final, composto por informação a ser fornecida a todos os profissionais de saúde que podem prescrever medicamento sobre a utilização correta e segura da caneta pré-cheia e um cartão de alerta do doente que deve ser entregue aos doentes que estão a utilizar LIFMIOR.

O material educacional destinado aos profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos essenciais:

- Guia de ensino para facilitar o treino dos doentes na utilização segura da caneta pré-cheia
- Um dispositivo de demonstração sem agulha
- Materiais de instrução para partilhar com os doentes

O cartão de alerta do doente para os doentes a fazer tratamento com LIFMIOR deve conter informação essencial sobre:

- O risco de infeções oportunistas e tuberculose (TB)
- O risco de insuficiência cardíaca congestiva

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM** - EU/1/16/1165/002-004**1. NOME DO MEDICAMENTO**

LIFMIOR 25 mg pó e solvente para solução injetável
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de LIFMIOR contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do LIFMIOR são:
Pó: Manitol, sacarose e trometamol.
Solvente: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

4 frascos para injetáveis de pó
4 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente
4 agulhas de aço inoxidável para injeção
4 adaptadores para os frascos para injetáveis
8 compressas com álcool

8 frascos para injetáveis de pó
8 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente
8 agulhas de aço inoxidável para injeção
8 adaptadores para os frascos para injetáveis
16 compressas com álcool

24 frascos para injetáveis de pó
24 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente
24 agulhas de aço inoxidável para injeção
24 adaptadores para os frascos para injetáveis
48 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Após a preparação da solução de LIFMIOR recomenda-se a sua utilização imediata (até um máximo de 6 horas).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

LIFMIOR 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – EU/1/16/1165/002/004

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LIFMIOR 25 mg pó para injetável
etanercept
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA – EU/1/16/1165/002-004

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para LIFMIOR
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml de água para preparações injetáveis

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - (Seringa pré-cheia 25 mg) – EU/1/16/1165/005-007****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LIFMIOR 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de LIFMIOR contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do LIFMIOR são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

4 seringas pré-cheias

4 compressas com álcool

8 seringas pré-cheias

8 compressas com álcool

24 seringas pré-cheias

24 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o produto do frigorífico).

Injetar lentamente, num ângulo de 45° a 90° com a pele.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1165/005
EU/1/16/1165/006
EU/1/16/1165/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LIFMIOR 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA – (Seringa pré-cheia 25 mg) – EU/1/16/1165/005-007

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LIFMIOR 25 mg injetável
etanercept
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 mg/0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - (Seringa pré-cheia 50 mg) – EU/1/16/1165/008-010****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LIFMIOR 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de LIFMIOR contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do LIFMIOR são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

2 seringas pré-cheias
2 compressas com álcool

4 seringas pré-cheias
4 compressas com álcool

12 seringas pré-cheias
12 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o produto do frigorífico).

Injetar lentamente, num ângulo de 45° a 90° com a pele.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1165/008

EU/1/16/1165/009

EU/1/16/1165/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LIFMIOR 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA – (Seringa pré-cheia 50 mg) – EU/1/16/1165/008-010

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LIFMIOR 50 mg injetável
etanercept
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (Caneta pré-cheia 50 mg) – EU/1/16/1165/011-013****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LIFMIOR 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de LIFMIOR contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do LIFMIOR são:

Sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (MYCLIC)

2 canetas pré-cheias MYCLIC
2 compressas com álcool

4 canetas pré-cheias MYCLIC
4 compressas com álcool

12 canetas pré-cheias MYCLIC
12 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

Recomendações para a injeção:

Injetar a solução após atingir a temperatura ambiente (15 a 30 minutos após retirar o produto do frigorífico).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LIFMIOR 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA - (Caneta pré-cheia 50 mg) – EU/1/16/1165/011-013

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LIFMIOR 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/1 ml

6. OUTRAS

Caneta pré-cheia MYCLIN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM - (Para uso pediátrico) – EU/1/16/1165/001

1. NOME DO MEDICAMENTO

LIFMIOR 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de LIFMIOR contém 10 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes do LIFMIOR são:

Pó: Manitol, sacarose e trometamol.

Solvente: Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

4 frascos para injetáveis de pó

4 seringas pré-cheias de 1 ml de solvente

4 agulhas de aço inoxidável para injeção

4 adaptadores para os frascos para injetáveis

8 compressas com álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

O frasco para injetáveis de 10 mg é para crianças a quem foi prescrita a dose de 10 mg ou inferior.

Siga as instruções dadas pelo médico.

Cada frasco para injetáveis deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser eliminada.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

Após a preparação da solução de LIFMIOR recomenda-se a sua utilização imediata (até um máximo de 6 horas).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1165/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LIFMIOR 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – (Para uso pediátrico) – EU/1/16/1165/001

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LIFMIOR 10 mg pó para injetável
etanercept
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA – (Para uso pediátrico) – EU/1/16/1165/001

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para LIFMIOR
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml de água para preparações injetáveis

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

LIFMIOR 25 mg pó e solvente para solução injetável Etanercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto (frente e verso) antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão de Alerta do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com LIFMIOR.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doenças que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR
3. Como utilizar LIFMIOR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LIFMIOR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR (Ver verso)

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado

O LIFMIOR é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O LIFMIOR atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o LIFMIOR pode ser utilizado na **artrite reumatoide** moderada ou grave, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante** grave, e na **psoríase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o LIFMIOR é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o LIFMIOR pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o LIFMIOR pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o LIFMIOR pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O LIFMIOR pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
 - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
 - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas

2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR

Não utilize LIFMIOR

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer dos outros componentes do LIFMIOR (listados na secção 6). Se surgirem em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, manchas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver ou a criança tiver uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se não tem a certeza fale com o seu médico.
- se tem ou a criança tem uma infeção de qualquer natureza. Se tem dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar LIFMIOR.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, manchas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infeção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com LIFMIOR.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infeção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infeção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou a criança relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com LIFMIOR.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com LIFMIOR, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão de Alerta do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre

ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.

- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com LIFMIOR. O tratamento com LIFMIOR pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar LIFMIOR.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com LIFMIOR no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negros, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o LIFMIOR.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com LIFMIOR é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o LIFMIOR deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar LIFMIOR podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com LIFMIOR ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o LIFMIOR, desenvolveram câncros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam LIFMIOR desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com LIFMIOR. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool:** LIFMIOR não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** LIFMIOR não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de LIFMIOR.

Crianças e adolescentes

Vacinação: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com LIFMIOR. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

- **Doença inflamatória do intestino (DII):** Em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) tratados com LIFMIOR tem havido casos de DII. Informe o médico se a criança mostrar sinais de cólicas ou dor abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes.

LIFMIOR não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e LIFMIOR

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (por exemplo, anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar LIFMIOR com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e aleitamento

LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado LIFMIOR durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam LIFMIOR ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé. É importante que informe o médico assistente do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de LIFMIOR durante a gravidez, antes de ser administrada qualquer vacina ao bebé (para mais informações ver secção 2, “Vacinação”).

As mulheres que estejam a utilizar LIFMIOR não deverão amamentar, uma vez que o LIFMIOR passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de LIFMIOR afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar LIFMIOR

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o LIFMIOR é demasiado forte ou demasiado fraco.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o LIFMIOR.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o LIFMIOR e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o LIFMIOR não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de LIFMIOR não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

Modo e via de administração

O LIFMIOR é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

LIFMIOR pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

O pó deve ser dissolvido antes da utilização. São fornecidas instruções detalhadas sobre a preparação e administração do LIFMIOR na seção 7, “Instruções para preparação e administração da injeção de LIFMIOR”. Não misturar a solução de LIFMIOR com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o LIFMIOR.

Se utilizar mais LIFMIOR do que deveria

Se tiver utilizado mais LIFMIOR do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar LIFMIOR

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar LIFMIOR

Se parar de utilizar LIFMIOR os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais LIFMIOR. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao LIFMIOR, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos secundários graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infecções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna.
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro**. Os cânceros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **doenças autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de **lúpus** e **síndrome do tipo lúpus**, tais como alterações de peso, erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos secundários são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos secundários conhecidos do LIFMIOR incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**
Infecções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infecções do trato urinário e infecções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço). Reações no local da injeção, (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento). Alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado anteriormente.
- **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**
Infecções graves (incluindo pneumonia, infecções profundas da pele, infecções das articulações, infecção do sangue e infecções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos: valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente).
- **Raros (podem afetar 1 em 1.000 pessoas):**
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha e rodeada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente).
- **Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**
Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infecção do fígado), agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos secundários em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LIFMIOR

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes de preparar a solução de LIFMIOR, o LIFMIOR pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o LIFMIOR é retirado do frigorífico e a data após a qual o LIFMIOR deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

É recomendada a utilização imediata, após a preparação da solução de Enbrel. Contudo, a solução pode ser utilizada no prazo de 6 horas quando conservada a temperaturas até 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida ou contém partículas. A solução deve ser límpida, incolor a amarela clara ou castanha clara, sem grumos, flocos ou partículas.

Deite fora, cuidadosamente, qualquer solução de LIFMIOR que não seja administrada no prazo de 6 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar foras medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LIFMIOR

A substância ativa do LIFMIOR é o etanercept. Cada frasco para injetáveis de LIFMIOR 25 mg contém 25 mg da substância ativa etanercept.

Os outros componentes são:

Pó: Manitol (E421), sacarose e trometamol.

Solvente: Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de LIFMIOR e conteúdo da embalagem

O LIFMIOR 25 mg é fornecido como um pó branco e solvente para solução injetável (pó para uso injetável). Cada embalagem contém 4, 8 ou 24 frascos para injetáveis, 4, 8 ou 24 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis, 4, 8 ou 24 agulhas, 4, 8 ou 24 adaptadores para os frascos para injetáveis e 8, 16 ou 48 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Reino Unido

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 22 817 090

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
Pfizer (Malta) 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 4233

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 660 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 616781

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

- a. Introdução
- b. Preparação para a injeção
- c. Preparação da dose de LIFMIOR para injeção
- d. Juntar o solvente
- e. Retirar a solução de LIFMIOR do frasco para injetáveis
- f. Colocar a agulha na seringa
- g. Escolha do local de injeção
- h. Preparação do local de injeção e administração da solução de LIFMIOR
- i. Eliminação do material usado

7.1. Introdução

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar o LIFMIOR. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico ou seu/sua assistente irão instruí-lo quanto às técnicas de autoadministração ou de administração a uma criança. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro de que percebeu como preparar a solução para injeção e como administrá-la.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento.

b. Preparação para a injeção

- Lave cuidadosamente as suas mãos.
- Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
- O tabuleiro-dose deve conter os artigos abaixo mencionados. (Caso contrário, não utilize o tabuleiro-dose e consulte o seu farmacêutico.) Utilize apenas estes artigos. **NÃO** utilize qualquer outra seringa.

1 Frasco para injetáveis de LIFMIOR

1 Seringa pré-cheia contendo solvente límpido, incolor (água para preparações injetáveis)

1 Agulha

1 Adaptador para o frasco para injetáveis

2 Compressas com álcool

- Verifique as datas de validade tanto no rótulo do frasco para injetáveis como no rótulo da seringa. Estes não devem ser utilizados após o mês e ano indicados.

c. Preparação da dose de LIFMIOR para injeção

- Retire o conteúdo do tabuleiro.
- Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis de LIFMIOR (ver Figura 1). **NÃO** retire a tampa cinzenta ou o aro de alumínio à volta do topo do frasco para injetáveis.

Figura 1



- Utilize uma nova compressa com álcool para limpar a tampa cinzenta do frasco para injetáveis de LIFMIOR. Após estar limpa, não toque na tampa com as mãos nem permita que a tampa toque em qualquer superfície.
- Coloque o frasco para injetáveis na posição vertical numa superfície limpa e plana.
- Retire o papel da parte de trás da embalagem com o adaptador para o frasco para injetáveis.
- Mantendo o adaptador para o frasco na embalagem de plástico coloque-o no topo do frasco para injetáveis de LIFMIOR, para que o espigão do adaptador fique centrado com o círculo saliente situado no topo da tampa do frasco para injetáveis (ver Figura 2).
- Com uma das mãos, segure o frasco para injetáveis com firmeza na superfície plana. Com a outra mão, pressione **PARA BAIXO E A DIREITO COM FIRMEZA** a embalagem de plástico do adaptador até sentir que o espigão do adaptador penetra a tampa do frasco para injetáveis e **SINTA E OIÇA A COLOCAÇÃO DO ADAPTADOR** (ver Figura 3). **NÃO** pressione o adaptador para baixo obliquamente (ver Figura 4). É importante que o espigão do adaptador penetre completamente a tampa do frasco para injetáveis.

Figura 2

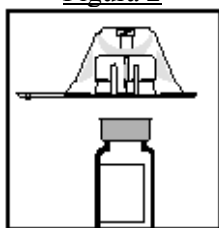
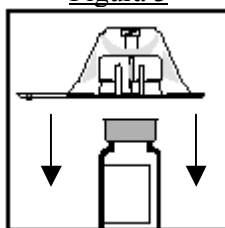
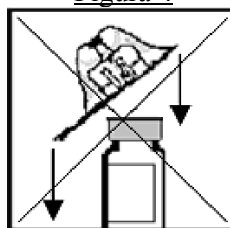


Figura 3



CORRETO

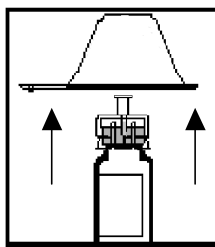
Figura 4



INCORRETO

- Enquanto segura o frasco para injetáveis com uma das mãos, retire a embalagem de plástico do adaptador para o frasco (ver Figura 5).

Figura 5



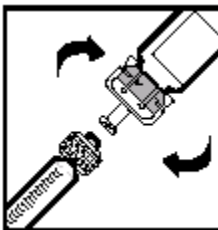
- Retire a extremidade protetora da seringa quebrando a tampa branca ao longo das perfurações. Para tal, segure o rebordo da tampa branca enquanto prende a extremidade da tampa branca com a outra mão e a curva para baixo e depois para cima até partir (ver Figura 6). **NÃO REMOVA o rebordo branco que permanece na seringa.**

Figura 6



- Não utilize a seringa se esta perfuração já estiver partida. Inicie de novo com outro tabuleiro-dose.
- Segurando o tubo de vidro da seringa (não o rebordo branco) numa mão e o adaptador para o frasco para injetáveis (não o frasco) na outra, encaixe a seringa no adaptador para o frasco para injetáveis inserindo a extremidade na abertura e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 7).

Figura 7

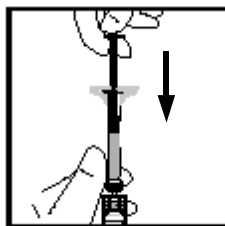


d. Juntar o solvente

Enquanto segura o frasco para injetáveis na posição vertical na superfície plana, empurre o êmbolo **MUITO LENTAMENTE** até que todo o solvente da seringa passe para o frasco para injetáveis. Tal ajudará a reduzir a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Figura 8).

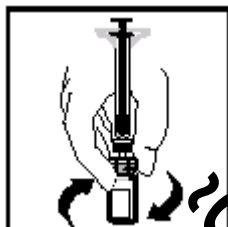
- Depois do solvente ter sido adicionado ao LIFMIOR, o êmbolo pode mover-se por si próprio. Isto deve-se à pressão do ar e não deve constituir motivo de preocupação.

Figura 8



- Com a seringa ainda fixa, rode suavemente o frasco para injetáveis em círculos, algumas vezes, para dissolver o pó (ver Figura 9). **NÃO** agite o frasco. Aguarde até que todo o pó se dissolva (normalmente menos de 10 minutos). A solução deve ser límpida e incolor a amarela clara ou castanha clara, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis - isto é normal. **NÃO** utilize o LIFMIOR se todo o pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver no intervalo de 10 minutos. Recomece com outro tabulímetro-dose.

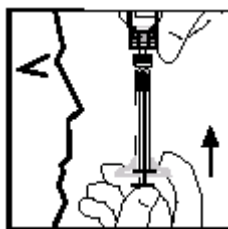
Figura 9



e. Retirar a solução de LIFMIOR do frasco para injetáveis

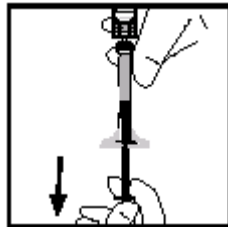
- Com a seringa ainda fixa ao frasco para injetáveis e ao adaptador para o frasco, segure o frasco invertido ao nível dos olhos. Empurre o êmbolo totalmente para dentro da seringa (ver Figura 10).

Figura 10



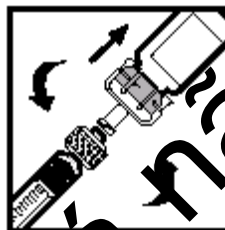
- Em seguida, puxe o êmbolo para trás lentamente de modo a introduzir o líquido na seringa (ver Figura 11). Para os doentes adultos, retirar a totalidade do líquido. Para as crianças, retire apenas a quantidade de líquido que o médico lhe indicou. Após ter retirado o LIFMIOR do frasco para injetáveis, poderá ter algum ar na seringa. Não se preocupe porque este ar será retirado num passo mais adiante.

Figura 11



- Com o frasco para injetáveis virado ao contrário desenrosque a seringa do adaptador para o frasco rodando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (ver Figura 12).

Figura 12



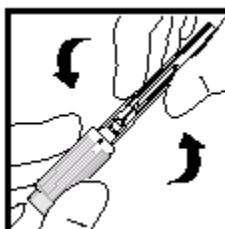
- Coloque a seringa cheia na superfície limpa e plana. Certifique-se que a extremidade não toca em nada. Seja cuidadoso para não empurrar o êmbolo.

(Nota: Após ter completado estes passos, pode permanecer uma pequena quantidade de líquido no frasco para injetáveis. Isto é normal.)

f. Colocar a agulha na seringa

- A agulha foi colocada numa proteção de plástico para se manter estéril.
- Para abrir a proteção de plástico, segure a extremidade curta e larga com uma das mãos. Coloque a outra mão na porção mais comprida da proteção.
- Para quebrar o selo, curve a extremidade mais larga para baixo e depois para cima até quebrar (ver Figura 13).

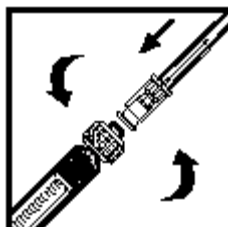
Figura 13



- Quando o selo estiver quebrado, retire a extremidade curta e larga da proteção de plástico.
- A agulha permanecerá na parte comprida da proteção de plástico.

- Enquanto segura a agulha e a proteção com uma das mãos, pegue na seringa e insira a sua extremidade no orifício da agulha.
- Fixe a seringa à agulha rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 14).

Figura 14



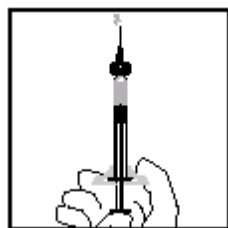
- Retire cuidadosamente a proteção de plástico da agulha puxando-a a direito e firmemente para fora, tendo o cuidado de não tocar na agulha ou permitir que a agulha toque em qualquer superfície (ver Figura 15). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a proteção da agulha durante a sua remoção para evitar danificar a agulha.

Figura 15



- Enquanto segura a seringa na posição vertical, retire quaisquer bolhas de ar empurrando lentamente o êmbolo até o ar ser removido (ver Figura 16).

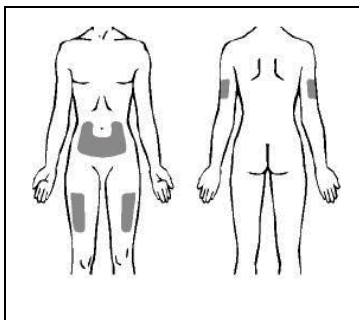
Figura 16



g. Escolha do local de injeção

- Os três locais recomendados para a administração da injeção de LIFMIOR incluem: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga, exceto numa área de 5 centímetros à volta do umbigo; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver Figura 17). No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 17

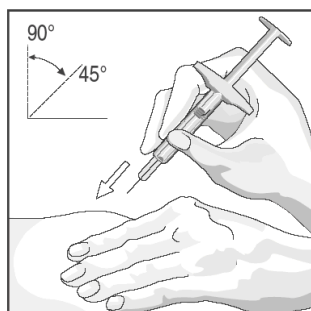


- Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. **NÃO** administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nódos negros, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeções anteriores.)
- Se tiver psoríase ou se a criança tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas ("lesões de psoríase da pele").

h. Preparação do local de injeção e administração da solução de LIFMIOR

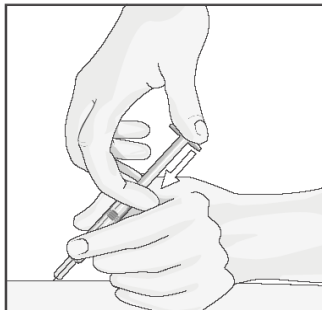
- Esfregue o local onde vai administrar o LIFMIOR com uma compressa com álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
- Quando a área de pele limpa seca, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa com o polegar e o dedo indicador e segure um lápis.
- Com um movimento curto e rápido, introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver Figura 18). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si ou para a criança. Tenna o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 18



- Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida, empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução **lentamente** e de modo constante (ver Figura 19).

Figura 19



- Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida.
- Pressione com uma bola de algodão no local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma ligeira perda de sangue. **NÃO** friccione o local de injeção. Se necessário, pode colocar um penso rápido.

i. Eliminação do material usado

- A seringa e as agulhas **NUNCA** devem ser reutilizadas. Rejeite as agulhas e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o LIFMIOR.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

LIFMIOR 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

LIFMIOR 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Etanercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto (frente e verso) antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão de Alerta do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com LIFMIOR.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR
3. Como utilizar LIFMIOR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LIFMIOR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR (Ver verso)

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado

O LIFMIOR é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O LIFMIOR atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o LIFMIOR pode ser utilizado na **artrite reumatoide** moderada ou grave, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante** grave, e na **psoríase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o LIFMIOR é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o LIFMIOR pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o LIFMIOR pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o LIFMIOR pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O LIFMIOR pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
 - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
 - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR

Não utilize LIFMIOR

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer dos outros componentes do LIFMIOR (listados na secção 6). Se a criança, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, conturas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver ou a criança tiver uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se não tem a certeza fale com o seu médico.
- se tem ou a criança tem uma infeção de qualquer natureza. Se tem dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar LIFMIOR.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, conturas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infeção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com LIFMIOR.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infeção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infeção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou a criança relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com LIFMIOR.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com LIFMIOR, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão de Alerta do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre

ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.

- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com LIFMIOR. O tratamento com LIFMIOR pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar LIFMIOR.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com LIFMIOR no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negros, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o LIFMIOR.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com LIFMIOR é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o LIFMIOR deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR.
Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma.
Crianças e adultos a tomar LIFMIOR podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro.
Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com LIFMIOR ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o LIFMIOR, desenvolveram câncros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte.
Alguns doentes que receberam LIFMIOR desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com LIFMIOR. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Látex:** A proteção da agulha é feita de látex (uma borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar LIFMIOR, caso a proteção da agulha seja manipulada por, ou se o LIFMIOR for administrado a alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita de hipersensibilidade ao látex.
- **Abuso de álcool:** LIFMIOR não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** LIFMIOR não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de LIFMIOR.

Crianças e adolescentes

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com LIFMIOR. Por favor, consulte o seu médico antes de receber, ou de a criança receber qualquer vacina.

- **Doença inflamatória do intestino (DII):** Em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) tratados com LIFMIOR tem havido casos de DII. Informe o médico se a criança mostrar sinais de cólicas ou dor abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes.

LIFMIOR não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e LIFMIOR

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (por exemplo, anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar LIFMIOR com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e aleitamento

LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado LIFMIOR durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam LIFMIOR ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé. É importante que informe o médico assistente do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de LIFMIOR durante a gravidez, antes de ser administrada qualquer vacina ao bebé (para mais informações ver secção 2, “Vacinação”).

As mulheres que estejam a utilizar LIFMIOR não deverão amamentar, uma vez que o LIFMIOR passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de LIFMIOR afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar LIFMIOR

Utilize este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o LIFMIOR é demasiado forte ou demasiado fraco.

A seringa pré-cheia está disponível nas dosagens de 25 mg e 50 mg.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o LIFMIOR.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o LIFMIOR e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o LIFMIOR não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de LIFMIOR (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de LIFMIOR não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

O LIFMIOR é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

LIFMIOR pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

São fornecidas instruções detalhadas sobre a administração do LIFMIOR na secção 7, “Instruções para preparação e administração da injeção de LIFMIOR”. Não misturar a solução de LIFMIOR com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o LIFMIOR.

Se utilizar mais LIFMIOR do que deveria

Se tiver utilizado mais LIFMIOR do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar LIFMIOR

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar LIFMIOR

Se parar de utilizar LIFMIOR os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais LIFMIOR. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados pode indicar uma reação alérgica ao LIFMIOR, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos secundários graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infecções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódos negros ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- Sinais de **cancro**: Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de **lúpus** e **síndrome do tipo lúpus**, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos secundários são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos secundários conhecidos do LIFMIOR incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço). Reações no local da injeção (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento). Alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado anteriormente.
- **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão; elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam dor; inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência de valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente).
- **Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):**
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente).
- **Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**
Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infeção do fígado), agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos secundários em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LIFMIOR

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a seringa do frigorífico, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de LIFMIOR na seringa atinja a temperatura ambiente.** Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

O LIFMIOR pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o LIFMIOR é retirado do frigorífico e a data após a qual o LIFMIOR deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na seringa. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarela clara ou castanha clara, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o LIFMIOR. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LIFMIOR

25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

A substância ativa do LIFMIOR é o etanercept. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução, fornecendo 25 mg de etanercept.

50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

A substância ativa do LIFMIOR é o etanercept. Cada seringa pré-cheia contém 1,0 ml de solução, fornecendo 50 mg de etanercept.

Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de LIFMIOR e conteúdo da embalagem

25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

O LIFMIOR é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável límpida, incolor a amarela clara ou castanha clara (solução injetável). Cada embalagem contém 4, 8 ou 24 seringas pré-cheias e 4, 8 ou 24 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

O LIFMIOR é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável límpida, incolor a amarela clara ou castanha clara (solução injetável). Cada embalagem contém 2, 4 ou 12 seringas pré-cheias e 2, 4 ou 12 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Reino Unido

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 PEE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 994 111

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 67 526 100

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2614000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacije
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 3500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited Tel: +44 (0)1304 616161

7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

Introdução

Passo 1: Preparação para a injeção

Passo 2: Escolha do local de injeção

Passo 3: Administração da solução de LIFMIOR

Passo 4: Eliminação do material usado

Introdução

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar o LIFMIOR. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico ou seu/sua assistente irão instruí-lo quanto às técnicas de autoadministração ou de administração a uma criança. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro de que percebeu como preparar a solução para injeção e como administrá-la.

A solução de LIFMIOR não deve ser misturada com qualquer outro medicamento antes da administração.

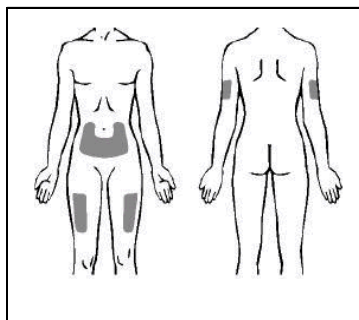
Passo 1: Preparação para a injeção

1. Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
2. Retire do frigorífico a embalagem de LIFMIOR contendo as seringas pré-cheias e coloque-a na superfície de trabalho plana. A partir de um dos cantos superiores, puxe a tampa de papel da parte superior e dos lados do tabuleiro. Retire uma seringa pré-cheia e uma compressa com álcool e coloque-as na superfície de trabalho. Não agite a seringa pré-cheia de LIFMIOR. Dobre a tampa de papel sobre o tabuleiro e coloque no frigorífico a embalagem contendo qualquer seringa pré-cheia restante. Consulte a secção 5 para instruções de como conservar o LIFMIOR. Se tiver quaisquer dúvidas acerca da conservação, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para mais instruções.
3. **Aguarde 15 a 30 minutos para permitir que a solução de LIFMIOR na seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. NÃO** remova a proteção da agulha enquanto aguarda que a solução atinja a temperatura ambiente. Ao aguardar que a solução atinja a temperatura ambiente poderá tornar a administração mais confortável para si. Não aqueça o LIFMIOR de qualquer outra forma (por exemplo não aqueça no micro-ondas ou em água quente).
4. Reúna os restantes artigos de que necessita para a injeção. Estes incluem a compressa com álcool da embalagem de LIFMIOR e uma bola de algodão ou gaze.
5. Lave as mãos com água morna e sabão.
6. Inspeccione a solução contida na seringa. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarela clara ou castanha clara, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o LIFMIOR. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução da solução, consulte o seu farmacêutico.

Passo 2: Escolha do local de injeção

1. Os locais recomendados para a administração da injeção de LIFMIOR utilizando uma seringa pré-cheia incluem: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga, exceto numa área de 5 centímetros à volta do umbigo; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver Figura 1). No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 1.



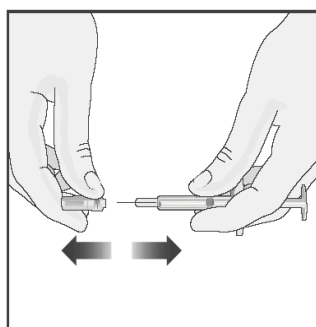
2. Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. Não administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nódulos negros, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeção anteriores).
3. Se tiver psoríase ou se a criança tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas ("lesões de psoríase da pele").

Passo 3: Administração da solução de LIFMIOR

1. Esfregue o local onde vai administrar o LIFMIOR com a compressa com álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
2. Retire a seringa pré-cheia da superfície de trabalho plana. Remova a proteção da agulha puxando-a firmemente e a direito para fora da seringa (ver Figura 2). **Tenha o cuidado de não dobrar ou torcer a proteção, durante a remoção, para evitar danificar a agulha.**

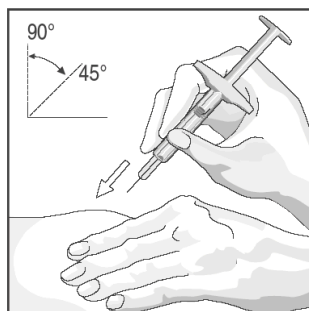
Quando remover a proteção da agulha pode pingar líquido da ponta da agulha; isto é normal. Não toque na agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície. Não toque ou bata no êmbolo. Tal pode causar perda do líquido.

Figura 2.



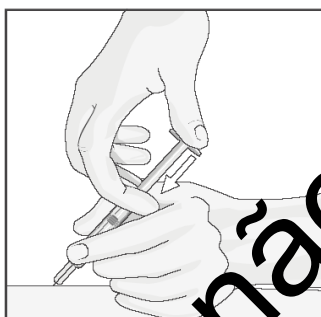
3. Quando a área de pele limpa secar, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como se segura um lápis.
4. Com um movimento rápido e curto introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver Figura 3). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si ou para a criança. Tenha o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 3.



5. Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida, empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução **lentamente** e de modo constante (ver Figura 4).

Figura 4.



6. Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida. Pode ocorrer uma ligeira perda de sangue no local de injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção durante 10 segundos. Não fricção o local de injeção. Se necessário pode cobrir o local de injeção com um penso rápido.

Passo 4: Eliminação do material usado

- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uma administração única. A seringa e a agulha **NUNCA** devem ser reutilizadas. **NUNCA** volte a tapar a agulha. Rejeite a agulha e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o LIFMIOR.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

LIFMIOR 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia Etanercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto (frente e verso) antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão de Alerta do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com LIFMIOR.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR
3. Como utilizar LIFMIOR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LIFMIOR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para utilizar a caneta pré-cheia MYCLIC para administrar LIFMIOR (Ver verso)

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado

O LIFMIOR é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O LIFMIOR atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o LIFMIOR pode ser utilizado na **artrite reumatoide** moderada ou grave, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante** grave e na **psoríase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a artrite reumatoide, o LIFMIOR é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, o LIFMIOR pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com artrite psoriática envolvendo múltiplas articulações, o LIFMIOR pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas (por ex., mãos, punhos e pés), o LIFMIOR pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O LIFMIOR pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
 - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
 - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas

2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR

Não utilize LIFMIOR

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer dos outros componentes do LIFMIOR (listados na secção 6). Se surgirem em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, picor, manchas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver, ou a criança tiver, uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se não tem a certeza fale com o seu médico.
- se tem, ou a criança tem, uma infeção de qualquer natureza. Se tem dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar LIFMIOR.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, picor, manchas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infeção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com LIFMIOR.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infeção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infeção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou a criança relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com LIFMIOR.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com LIFMIOR, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão de Alerta do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre

ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.

- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com LIFMIOR. O tratamento com LIFMIOR pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar LIFMIOR.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com LIFMIOR no caso de a infecção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negros, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o LIFMIOR.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com LIFMIOR é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o LIFMIOR deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar LIFMIOR podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com LIFMIOR ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o LIFMIOR, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam LIFMIOR desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com LIFMIOR. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Látex:** A tampa da agulha da caneta MYCLIC é feita de látex (uma borracha natural seca). Contacte o seu médico antes de utilizar LIFMIOR, caso a tampa da agulha seja manipulada por, ou se o LIFMIOR for administrado a, alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou suspeita de hipersensibilidade ao látex.
- **Abuso de álcool:** LIFMIOR não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** LIFMIOR não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de LIFMIOR.

Crianças e adolescentes

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com LIFMIOR. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

- **Doença inflamatória do intestino (DII):** Em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) tratados com LIFMIOR tem havido casos de DII. Informe o médico se a criança mostrar sinais de cólicas ou dor abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes.

LIFMIOR não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e LIFMIOR

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (por exemplo, anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Não deve, nem a criança, tomar LIFMIOR com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e aleitamento

LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado LIFMIOR durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam LIFMIOR ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé. É importante que informe o médico assistente do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de LIFMIOR durante a gravidez, antes de ser administrada qualquer vacina ao bebé (para mais informações ver secção 2, “Vacinação”).

As mulheres que estejam a utilizar LIFMIOR não deverão amamentar, uma vez que o LIFMIOR passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de LIFMIOR afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar LIFMIOR

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o LIFMIOR é demasiado forte ou demasiado fraco.

O seu médico prescreveu-lhe a dosagem de 50 mg de LIFMIOR. Está disponível uma dosagem de 25 mg para administração de doses de 25 mg.

Dose para doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar o LIFMIOR.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar o LIFMIOR e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso o LIFMIOR não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença.. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de LIFMIOR (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de LIFMIOR não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

O LIFMIOR é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

LIFMIOR pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

São fornecidas instruções detalhadas sobre como administrar LIFMIOR na secção 7, “Instruções para utilizar a caneta pré-cheia MYCLIC para administrar LIFMIOR”. Não misturar a solução de LIFMIOR com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o LIFMIOR.

Se utilizar mais LIFMIOR do que deveria

Se tiver utilizado mais LIFMIOR do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar LIFMIOR

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar LIFMIOR

Se parar de utilizar LIFMIOR os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações não administre mais LIFMIOR. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica ao LIFMIOR, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos secundários graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infecções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- Sinais de **cancro**: Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de **lúpus e síndrome do tipo lúpus**, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos secundários são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos secundários conhecidos do LIFMIOR incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço). Reações no local da injeção (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento). Alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado anteriormente.
- **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão; elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão; inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento), inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência de valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente).
- **Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):**
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente).
- **Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**
Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infeção do fígado), agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos secundários em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LIFMIOR

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na caneta pré-cheia MYCLIC, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de LIFMIOR na caneta atinja a temperatura ambiente.** Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

O LIFMIOR pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o LIFMIOR é retirado do frigorífico e a data após a qual o LIFMIOR deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspeccione a solução contida na caneta através da janela de inspeção transparente. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a amarela clara ou castanha clara, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o LIFMIOR. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LIFMIOR

A substância ativa do LIFMIOR é o etanercept. Cada caneta pré-cheia MYCLIC contém 50 mg de etanercept.

Os outros componentes são sacarose, cloreto de sódio, cloridrato de L-arginina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de LIFMIOR e conteúdo da embalagem

O LIFMIOR é fornecido como uma solução injetável numa caneta pré-cheia (MYCLIC) (solução injetável). A caneta MYCLIC contém uma solução injetável límpida, incolor a amarela clara ou castanha clara. Cada embalagem contém 2, 4 ou 12 canetas pré-cheias e 2, 4 ou 12 compressas com álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Reino Unido

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 590051-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клети България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

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

Espanha

Pfizer, S.L.
Tél: +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)9 436 040

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

7. Instruções para utilizar a caneta pré-cheia MYCLIC para administrar LIFMIOR

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

Introdução

Passo 1: Preparação para a injeção de LIFMIOR

Passo 2: Escolha do local de injeção

Passo 3: Administração da solução de LIFMIOR

Passo 4: Eliminação da caneta MYCLIC usada

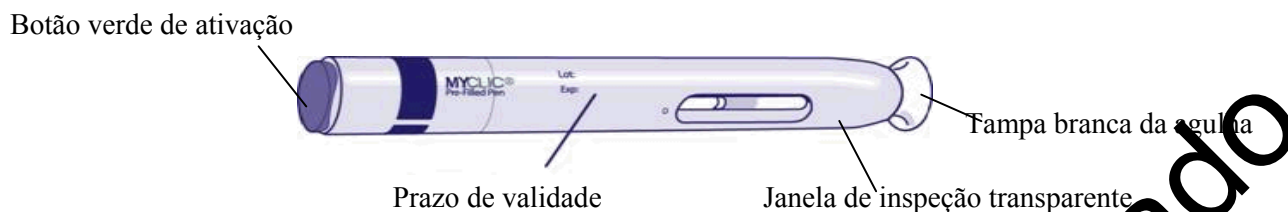
Introdução

As seguintes instruções explicam como utilizar a caneta MYCLIC para administrar LIFMIOR. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico ou seu/sua assistente irão instruí-lo sobre a administração de LIFMIOR. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro de que percebeu

como usar a caneta MYCLIC apropriadamente. Se tiver quaisquer dúvidas sobre a administração da injeção, peça auxílio ao seu médico ou enfermeiro.

Figura 1

A caneta pré-cheia MYCLIC



Passo 1: Preparação para a injeção de LIFMIOR

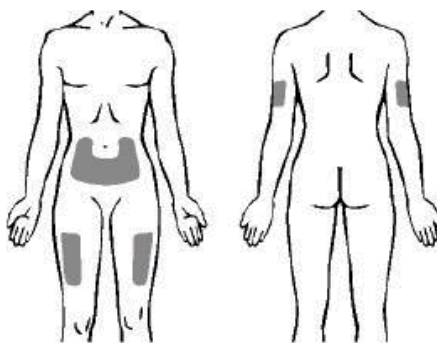
1. Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
2. Reúna os artigos de que necessita para a injeção e coloque-os na superfície escolhida:
 - a. **Uma caneta pré-cheia MYCLIC e uma compressa com álcool** (retire estes artigos da embalagem contendo as canetas que conserva no frigorífico). Não agite a caneta.
 - b. **Uma bola de algodão ou gaze.**
3. **Verifique o prazo de validade (mês/ano) na caneta.** Se o prazo tiver terminado, não utilize a caneta e consulte o seu farmacêutico.
4. Inspeção a solução contida na caneta através da janela de inspeção transparente. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolora amarela clara ou castanha clara, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para o LIFMIOR. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.
5. **Deixe no seu lugar a tampa branca da agulha e aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos** para permitir que a solução de LIFMIOR na caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Ao aguardar que a solução atinja a temperatura ambiente poderá tornar a administração mais confortável para si. Não aqueça de qualquer outra forma. **Deixe sempre a caneta fora da vista e do alcance das crianças.**

Enquanto aguarda que a solução da caneta atinja a temperatura ambiente, leia o Passo 2 (abaixo), e escolha o local de injeção.

Passo 2: Escolha do local de injeção (ver a Figura 2)

1. O local recomendado para a administração da injeção é a parte da frente da zona média da coxa. Se preferir, poderá alternativamente utilizar a barriga, mas certifique-se de que escolhe um local pelo menos 5 centímetros afastado da região à volta do umbigo. Se outra pessoa lhe administrar a injeção, poderá também ser utilizada a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 2

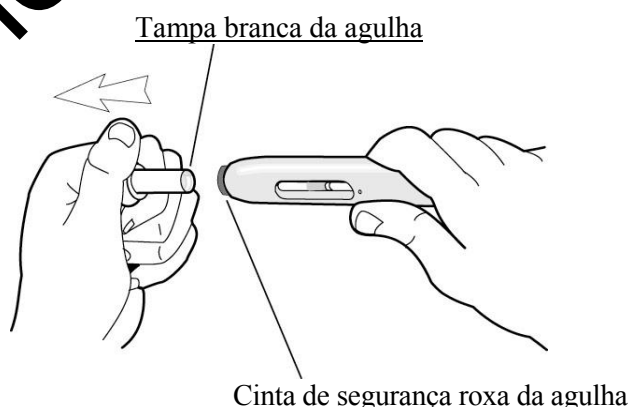


2. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local utilizado anteriormente. Não administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nodos, negras, ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeção anteriores).
3. Se tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas.

Passo 3: Administração da solução de LIFMIOR

1. Depois de esperar, aproximadamente, 15-30 minutos para que a solução na caneta atinja a temperatura ambiente, lave as mãos com água morna e sabão.
2. Limpe o local da injeção com uma compressa com álcool, com movimentos circulares, e deixe secar. Não toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
3. Retire a caneta e remova a tampa da agulha puxando-a firmemente e a direito para fora (ver Figura 3). Para evitar danificar a agulha dentro da caneta, tenha o cuidado de não dobrar a proteção branca da agulha durante a remoção e não a coloque de novo uma vez que tenha sido removida. Após a remoção da tampa da agulha, verá uma cinta de segurança de cor roxa prolongando-se ligeiramente para fora da ponta da caneta. A agulha permanecerá protegida dentro da caneta até que a caneta seja ativada. Não utilize a caneta se a deixar com a sua tampa.

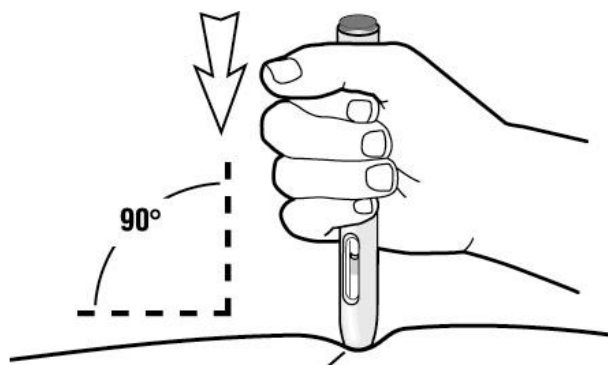
Figura 3



4. Puxando suavemente a pele em redor do local de injeção entre o polegar e o dedo indicador da mão livre pode tornar a injeção mais fácil e confortável.
5. Segure a caneta em ângulo reto (90°) relativamente ao local da injeção. **Pressione a extremidade aberta da caneta firmemente contra a pele**, de modo a que a cinta de segurança da agulha esteja totalmente dentro da caneta. Pode observar-se uma ligeira depressão na pele (ver Figura 4). A

caneta apenas pode ser ativada quando a cinta de segurança da agulha for completamente empurrada para dentro da caneta.

Figura 4

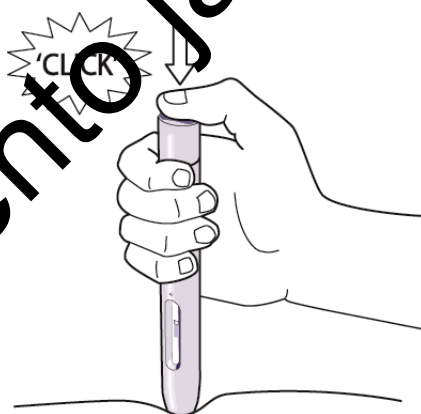


A cinta de segurança da agulha desaparece dentro da caneta

6. Enquanto empurra a caneta firmemente contra a pele para garantir que a cinta de segurança da agulha está completamente inserida dentro da caneta, **pressione o centro do botão verde** no topo da caneta com o polegar para dar início à administração da injeção (ver Figura 5). Ao pressionar o centro do botão, ouvirá um 'click'. **Continue a pressionar a caneta firmemente contra a pele até ouvir um segundo 'click'**, ou até 10 segundos após o primeiro 'click' (o que acontecer primeiro).

Nota – Se não conseguir iniciar a injeção conforme descrito, pressione a caneta contra a pele com mais firmeza e, em seguida, pressione o botão verde novamente.

Figura 5



7. Quando ouvir o segundo 'click' (ou, se não ouvir um segundo 'click', depois de decorridos 10 segundos), a sua injeção está completa (ver Figura 6). Pode então retirar a caneta da pele (ver Figura 7). Ao retirar a caneta, a cinta de segurança roxa da agulha surgirá automaticamente para cobrir a agulha.

Figura 6

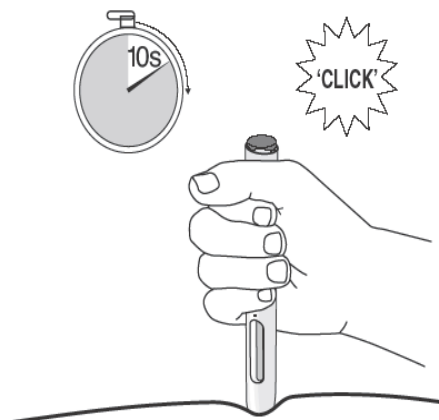
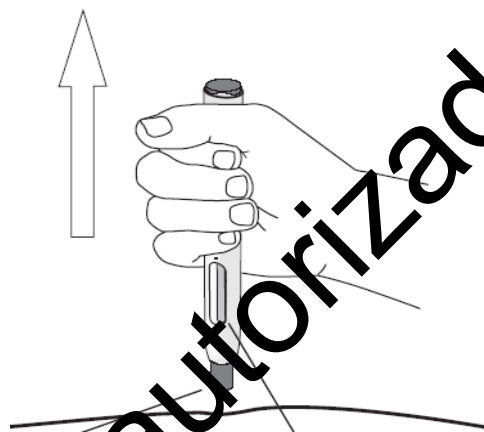


Figura 7



A cinta de segurança roxa da agulha surgirá para cobrir a agulha

A janela de inspeção ficará roxa

8. A janela de inspeção deverá estar completamente roxa, confirmando que a dose foi injetada corretamente (ver Figura 8). Se a janela de inspeção não estiver completamente roxa, contacte o seu enfermeiro ou o farmacêutico, uma vez que a solução de LIFMIOR pode não ter sido injetada completamente. Não tente utilizar de novo a caneta, e não tente utilizar outra caneta sem o prévio acordo do seu enfermeiro ou farmacêutico.

Figura 8



A janela de inspeção ficará roxa

9. Se ocorrer uma ligeira perda de sangue no local de injeção, deve pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção durante 10 segundos. Não friccione o local de injeção.

Passo 4: Eliminação da caneta MYCLIC usada

- A caneta destina-se apenas a uma administração única - nunca deve ser reutilizada. Rejeite a caneta usada de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Não tente tapar a caneta novamente.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o LIFMIOR.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

LIFMIOR 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico Etanercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto (frente e verso) antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão de Alerta do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com LIFMIOR.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que a criança que se encontra ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

Neste folheto as informações estão organizadas de acordo com as 7 secções seguintes:

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR
3. Como utilizar LIFMIOR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LIFMIOR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR (Ver verso)

1. O que é LIFMIOR e para que é utilizado

O LIFMIOR é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. O LIFMIOR atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

O LIFMIOR pode ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
 - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade
 - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar LIFMIOR

Não utilize LIFMIOR

- se a criança ao seu cuidado tem alergia ao etanercept ou a qualquer dos outros componentes do LIFMIOR (listados na secção 6). Se surgirem na criança reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- se a criança tiver uma infeção grave no sangue chamada sepsis ou estiver em risco de a desenvolver. Se não tem a certeza fale com o seu médico.
- se a criança tem uma infeção de qualquer tipo. Se tem dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar LIFMIOR.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem na criança reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar o LIFMIOR e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infeção na criança ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento da criança com LIFMIOR.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infeção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se a criança desenvolver sintomas de uma infeção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhar a criança relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com LIFMIOR.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com LIFMIOR, o seu médico irá verificar se a criança tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão de Alerta do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez a criança teve tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infeção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** Informe o seu médico se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes da criança iniciar o tratamento com LIFMIOR. O tratamento com LIFMIOR pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar LIFMIOR.
- **Hepatite C:** Informe o seu médico se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com LIFMIOR no caso de a infeção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem na criança sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negros, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com o LIFMIOR.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com LIFMIOR é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso o LIFMIOR deve ser utilizado com precaução.

- **Cancro:** Informe o seu médico se a criança tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de LIFMIOR ser administrado à criança. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar LIFMIOR podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com LIFMIOR ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o LIFMIOR, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam LIFMIOR desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com LIFMIOR. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool:** LIFMIOR não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** LIFMIOR não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de LIFMIOR.

Crianças e adolescentes

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de iniciar o tratamento com LIFMIOR. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com LIFMIOR. Por favor, consulte o médico da criança antes da criança receber qualquer vacina.
- **Doença inflamatória do intestino (DII):** Em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) tratados com LIFMIOR tem havido casos de DII. Informe o médico se a criança mostrar sinais de cólicas ou dor abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes.

LIFMIOR não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e LIFMIOR

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos (por exemplo, anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. A criança não deve tomar LIFMIOR com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e aleitamento

LIFMIOR deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado LIFMIOR durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam LIFMIOR ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido LIFMIOR durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento

superam os potenciais riscos para o seu bebé. É importante que informe o médico assistente do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de LIFMIOR durante a gravidez, antes de ser administrada qualquer vacina ao bebé (para mais informações ver secção 2, “Vacinação”).

As mulheres que estejam a utilizar LIFMIOR não deverão amamentar, uma vez que o LIFMIOR passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de LIFMIOR afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar LIFMIOR

Utilização em crianças e adolescentes

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o LIFMIOR é demasiado forte ou demasiado fraco.

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

O frasco para injetáveis de 10 mg é para crianças a quem foi prescrita a dose de 10 mg ou inferior. Cada frasco para injetáveis deve ser utilizado apenas para uma dose num doente, e qualquer solução remanescente deve ser descartada.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de LIFMIOR por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de LIFMIOR não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

Modo e via de administração

O LIFMIOR é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

LIFMIOR pode ser utilizado com ou sem alimentos ou bebidas.

O pó deve ser dissolvido antes da utilização. **São fornecidas instruções detalhadas sobre a preparação e administração do LIFMIOR na secção 7, “Instruções para preparação e administração da injeção de LIFMIOR”.** Não misturar a solução de LIFMIOR com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado o LIFMIOR.

Se utilizar mais LIFMIOR do que deveria

Se tiver utilizado mais LIFMIOR do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), fale com um médico ou farmacêutico de imediato. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar LIFMIOR

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar LIFMIOR

Se parar de utilizar LIFMIOR os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações na criança não lhe administre mais LIFMIOR. Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

São pouco frequentes reações alérgicas graves. Se a criança apresentar algum dos sintomas acima mencionados e/ou a pele estiver a ter uma reação alérgica ao LIFMIOR, por isso deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos secundários graves

Se detetar alguma das seguintes situações a criança pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

Sinais de **infecções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações

- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios

- **Sinais de cancro:** Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos secundários são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem, informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos secundários conhecidos do LIFMIOR incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos, vermelhidão, comichão, dor e inchaço). Reações no local da injeção (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento). Alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado anteriormente.
- **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente).
- **Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):**
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose);

inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente).

- **Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):**
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**
Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infecção do fígado), agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos secundários em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LIFMIOR

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Antes de preparar a solução de LIFMIOR, o LIFMIOR pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. O LIFMIOR deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que o LIFMIOR é retirado do frigorífico e a data após a qual o LIFMIOR deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico). Esta nova data de validade não deve exceder a data de validade impressa na embalagem exterior.

É recomendada utilização imediata, após a preparação da solução de LIFMIOR. No entanto, a solução pode ser utilizada até 6 horas quando conservada a temperatura até 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida ou contém partículas. A solução deve ser límpida, incolor a amarela clara ou castanha clara, sem grumos, flocos ou partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LIFMIOR

A substância ativa do LIFMIOR é o etanercept. Cada frasco para injetáveis de LIFMIOR 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico contém 10 mg de etanercept. Após reconstituição a solução contém 10 mg/ml de etanercept.

Os outros componentes são:

Pó: Manitol (E421), sacarose e trometamol.

Solvente: Água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de LIFMIOR e conteúdo da embalagem

LIFMIOR 10 mg pó e solvente para solução injetável para uso pediátrico é fornecido como um pó branco com solvente para solução injetável (pó para uso injetável). Cada embalagem contém 4 frascos para injetáveis, 4 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis, 4 agulhas, 4 adaptadores de frasco e 8 compressas com álcool.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Reino Unido

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer EE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Bългария

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67025775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

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: +36 01 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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de LIFMIOR

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

- a. Introdução
- b. Preparação para a injeção
- c. Preparação da dose de LIFMIOR para injeção
- d. Juntar o solvente
- e. Retirar a solução de LIFMIOR do frasco para injetáveis
- f. Colocar a agulha na seringa
- g. Escolha do local de injeção
- h. Preparação do local de injeção e administração da solução de LIFMIOR
- i. Eliminação do material usado

a. Introdução

As seguintes instruções explicam como preparar e administrar o LIFMIOR. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O médico da criança ou seu/sua assistente irão instruí-lo quanto à técnica correta de administração de uma injeção e à quantidade a administrar a criança. Não tente administrar a injeção até que esteja seguro de que percebeu como preparar a solução para injeção e como administrá-la.

Não misture esta injeção com outros medicamentos na mesma seringa ou frasco para injetáveis. Ver secção 5 para instruções acerca de como conservar o LIFMIOR.

b. Preparação para a injeção

- Lave cuidadosamente as suas mãos.
- Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
- O tabuleiro-dose deve conter os artigos abaixo mencionados. (Caso contrário, não utilize o tabuleiro-dose e consulte o seu farmacêutico.) Utilize apenas estes artigos. **NÃO** utilize qualquer outra seringa.

1 Frasco para injetáveis de LIFMIOR

1 Seringa pré-cheia contendo solvente límpido, incolor (água para preparações injetáveis)

1 Agulha

1 Adaptador para o frasco para injetáveis

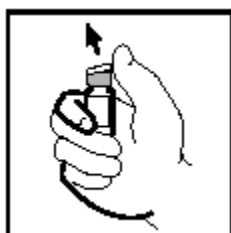
2 Compressas com álcool

- Verifique as datas de validade tanto no rótulo do frasco para injetáveis como no rótulo da seringa. Estes não devem ser utilizados após o mês e ano indicados.

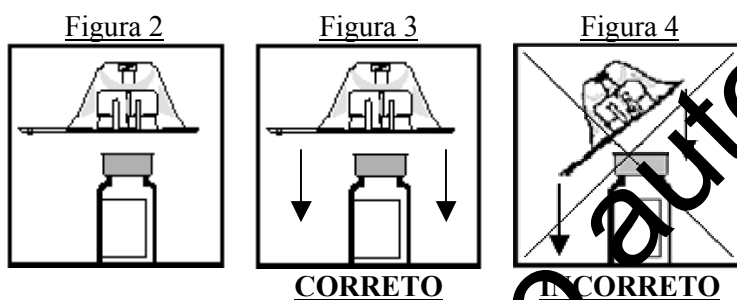
c. Preparação da dose de LIFMIOR para injeção

- Retire o conteúdo do tabuleiro.
- Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis de LIFMIOR (ver Figura 1). **NÃO** retire a tampa cinzenta ou o aro de alumínio à volta do topo do frasco para injetáveis.

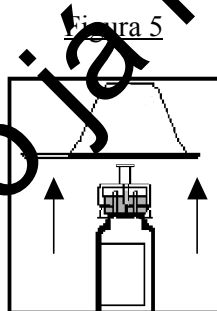
Figura 1



- Utilize uma nova compressa com álcool para limpar a tampa cinzenta do frasco para injetáveis de LIFMIOR. Após estar limpo, não toque na tampa com as mãos nem permita que a tampa toque em qualquer superfície.
- Coloque o frasco para injetáveis na posição vertical numa superfície limpa e plana.
- Retire o papel da parte de trás da embalagem com o adaptador para o frasco para injetáveis.
- Mantendo o adaptador para o frasco na embalagem de plástico coloque-o no topo do frasco para injetáveis de LIFMIOR, para que o espigão do adaptador fique centrado com o círculo saliente situado no topo da tampa do frasco para injetáveis (ver Figura 2).
- Com uma das mãos, segure o frasco para injetáveis com firmeza na superfície plana. Com a outra mão, pressione **PARA BAIXO E A DIREITO COM FIRMEZA** a embalagem de plástico do adaptador até sentir que o espigão do adaptador penetra a tampa do frasco para injetáveis e **SINTA E OIÇA A COLOCAÇÃO DO ADAPTADOR** (ver Figura 3). **NÃO** pressione o adaptador para baixo obliquamente (ver Figura 4). É importante que o espigão do adaptador penetre completamente a tampa do frasco para injetáveis.

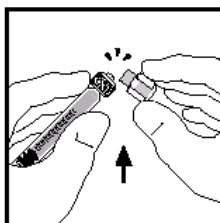


- Enquanto segura o frasco para injetáveis com uma das mãos, retire a embalagem de plástico do adaptador para o frasco (ver Figura 5).



- Retire a extremidade protetora da ponta da seringa quebrando a tampa branca ao longo das perfurações. Para tal, segure o rebordo da tampa branca enquanto prende a extremidade da tampa branca com a outra mão e a curva para baixo e depois para cima até partir (ver Figura 6). **NÃO REMOVA o rebordo branco que permanece na seringa.**

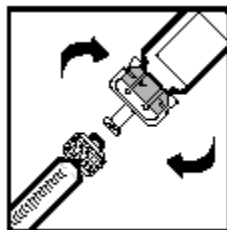
Figura 6



- Não utilize a seringa se a perfuração entre a ponta da seringa e o rebordo branco já estiver partida. Inicie de novo com outro tabuleiro-dose.
- Segurando o tubo de vidro da seringa (não o rebordo branco) numa mão e o adaptador para o frasco para injetáveis (não o frasco) na outra, encaixe a seringa no adaptador para o frasco para

injetáveis inserindo a extremidade na abertura e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 7).

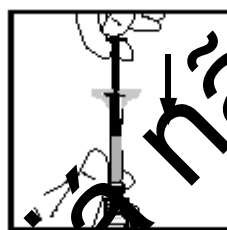
Figura 7



d. Juntar o solvente

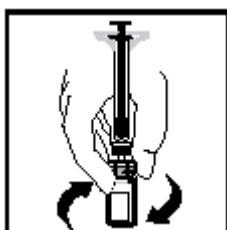
- Enquanto segura o frasco para injetáveis na posição vertical na superfície plana, empurre o êmbolo MUITO LENTAMENTE até que todo o solvente da seringa passe para o frasco para injetáveis. Tal ajudará a reduzir a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Figura 8).
- Depois do solvente ter sido adicionado ao LIFMIOR, o êmbolo pode mover-se por si próprio. Isto deve-se à pressão do ar e não deve constituir motivo de preocupação.

Figura 8



- Com a seringa ainda fixa, rode suavemente o frasco para injetáveis em círculos, algumas vezes, para dissolver o pó (ver Figura 9). NÃO agite o frasco. Aguarde até que todo o pó se dissolva (normalmente menos de 10 minutos). A solução deve ser límpida e incolor a amarela clara ou castanha clara, sem grumos, flocos ou partículas. Pode permanecer alguma espuma branca no frasco para injetáveis - isto é normal. NÃO utilize o LIFMIOR se todo o pó contido no frasco para injetáveis não se dissolver no intervalo de 10 minutos. Recomece com outro tabuleiro-dose.

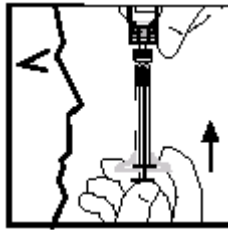
Figura 9



e. Retirar a solução de LIFMIOR do frasco para injetáveis

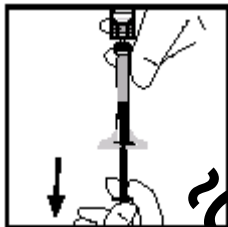
- O médico ou seu/sua assistente deve ter-lhe dado as instruções sobre a quantidade apropriada de solução a ser retirada do frasco para injetáveis. Se o médico não lhe deu esta instrução, por favor entre em contacto com ele.
- Com a seringa ainda fixa ao frasco para injetáveis e ao adaptador para o frasco, segure o frasco invertido ao nível dos olhos. Empurre o êmbolo totalmente para dentro da seringa (ver Figura 10).

Figura 10



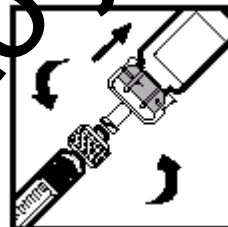
- Em seguida, puxe o êmbolo para trás lentamente de modo a introduzir o líquido na seringa (ver Figura 11). Para os doentes adultos, retire a totalidade do líquido. Para as crianças, retire apenas a quantidade de líquido que o médico lhe indicou. Após ter retirado o LIFMIOR do frasco para injetáveis, poderá ter algum ar na seringa. Não se preocupe porque este ar será retirado num passo mais adiante.

Figura 11



- Com o frasco para injetáveis virado ao contrário desenrosque a seringa do adaptador para o frasco rodando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (ver Figura 12).

Figura 12



- Coloque a seringa cheia na superfície limpa e plana. Certifique-se que a extremidade não toca em nada. Seja cuidadoso para não empurrar o êmbolo.

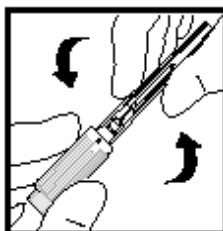
f. Coloque a agulha na seringa

- A agulha foi colocada numa proteção de plástico para se manter estéril.

Para abrir a proteção de plástico, segure a extremidade curta e larga com uma das mãos. Coloque a outra mão na porção mais comprida da proteção.

Para quebrar o selo, curve a extremidade mais larga para baixo e depois para cima até quebrar (ver Figura 13).

Figura 13



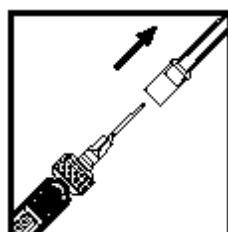
- Quando o selo estiver quebrado, retire a extremidade curta e larga da proteção de plástico.
- A agulha permanecerá na parte comprida da proteção de plástico.
- Enquanto segura a agulha e a proteção com uma das mãos, pegue na seringa e insira a sua extremidade no orifício da agulha.
- Fixe a seringa à agulha rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até ficar completamente segura (ver Figura 14).

Figura 14



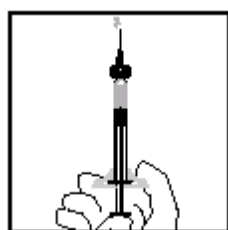
- Retire cuidadosamente a proteção de plástico da agulha puxando-a a direito e firmemente para fora, tendo o cuidado de não tocar na agulha ou permitir que a agulha toque em qualquer superfície (ver Figura 15). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a proteção da agulha durante a sua remoção para evitar danificar a agulha.

Figura 15



- Enquanto segura a seringa na posição vertical, retire quaisquer bolhas de ar empurrando firmemente o êmbolo até o ar ser retirado (ver Figura 16).

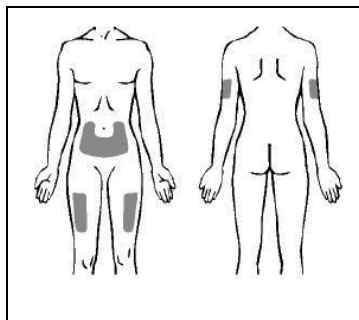
Figura 16



g. Escolha do local de injeção

- Os três locais recomendados para a administração da injeção de LIFMIOR incluem: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga, exceto numa área de 5 centímetros à volta do umbigo; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver Figura 17). No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

Figura 17

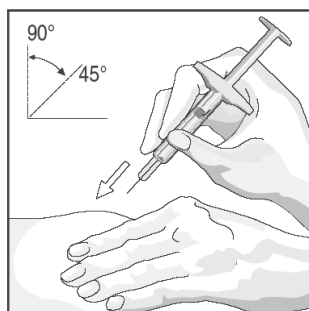


- Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. **NÃO** administre em zonas onde a pele esteja sensibilizada, com nódos negros, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil anotar os locais de injeções anteriores.)
- Se a criança tiver psoríase, deve tentar não administrar diretamente em qualquer zona da pele que esteja elevada, espessa, vermelha ou em zonas da pele com escamas ("lesões de psoríase da pele").

h. Preparação do local de injeção e administração da solução de LIFMIOR

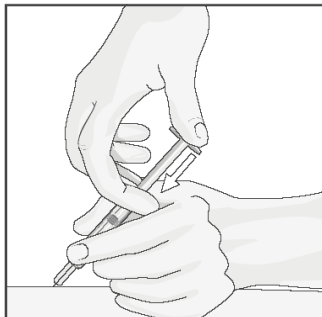
- Esfregue o local onde vai administrar o LIFMIOR com uma nova compressa com álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
- Quando a área de pele limpa seca, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como se segura um lápis.
- Com um movimento curto e rápido, introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver Figura 18). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si ou para a criança. Tenna o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 18



- Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida, empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução **lentamente** e de modo constante (ver Figura 19).

Figura 19



- Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida.
- Pressione com uma bola de algodão no local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma ligeira perda de sangue. **NÃO** friccione o local de injeção. Se desejar, pode colocar um penso rápido.

i. Eliminação do material usado

- A seringa e as agulhas **NUNCA** devem ser reutilizadas. Rejeite as agulhas e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com o LIFMIOR.